

**REGINA SILVA PARADELA**

**Efeito do treinamento Cogmed em hipertensos com  
déficit cognitivo: um estudo clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia  
Orientadora: Profa. Dra. Maria Claudia Costa  
Irigoyen

**São Paulo  
2021**

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Paradela, Regina Silva  
Efeito do treinamento Cogmed em hipertensos com  
déficit cognitivo : um estudo clínico randomizado /  
Regina Silva Paradela. -- São Paulo, 2021.  
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientadora: Maria Claudia Costa Irigoyen.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Cognição 3.Prejuízo  
cognitivo 4.Função executiva 5.Memória de curto prazo  
6.Neuroimagem 7.Imagem por ressonância magnética  
8.Cogmed

USP/FM/DBD-182/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

Dedico ao meu esposo, **Fabio**, que eu admiro e amo, além de ser o meu principal incentivador e apoiador. A sua cumplicidade, atenção e cuidado foram fundamentais nesse processo.

Dedico também à minha mãe, **Luci**, e ao meu irmão, **Ruan**, pelo suporte e admiração e por sempre estarem presentes.

## AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grata a Deus por me permitir trilhar esse caminho e, ao longo dele, conhecer tantas pessoas queridas que fizeram a diferença no meu processo de aprendizado e formação.

Em especial, sou muito grata à minha orientadora, Profa. Dra. Maria Claudia Irigoyen, por ter me recebido no seu laboratório e por ter me dado a oportunidade de realizar esse trabalho. Cheguei totalmente inexperiente nesse tema e ela me deu todo o suporte necessário para aprender e me desenvolver ao longo desses anos. Serei eternamente grata por sua amizade, cuidado e preocupação. Espero ter a oportunidade de passar adiante pelo menos um pouquinho do que aprendi com ela nesse período e ser uma inspiração para outros como ela é para mim.

Ao meu esposo, Fabio, meu muito obrigada. O cuidado, companheirismo, e incentivo dele me mantiveram firme. Muitas vezes ele acreditou em mim mais do que eu mesma, e isso me fez prosseguir e evoluir. Sempre que precisei ele esteve lá, inclusive me ajudando de forma prática em detalhes desse trabalho. Também sou grata a ele pela paciência que teve para ouvir repetidamente sobre essa tese e pelas muitas conversas que tivemos sobre. Elas geram insights importantes até hoje. Nunca terei palavras suficientes para agradecê-lo.

À minha mãe querida e ao meu irmão, agradeço por toda a admiração, suporte e por sempre torcerem por mim. Eles sempre estão à disposição para tudo, nos momentos bons e ruins. Ter essa segurança não tem preço.

Sou muita grata à Dra. Danielle Irigoyen pela colaboração, suporte e acolhimento. Aprendi e aprendo muito com ela. Os conhecimentos dela ajudaram a melhorar muitos aspectos desse trabalho.

Ao Dr. Paulo Januzzi Cunha meu muito obrigada também. O Paulo foi fundamental para a escolha e a definição dos testes cognitivos que foram usados neste trabalho.

Agradeço ao Dr. Luiz Bortolotto e à Dra. Fernanda Consolim-Colombo pelo suporte que viabilizou o processo de recrutamento dos voluntários.

À Dra. Claudia Leite, à Dra. Maria da Graça Martim e a todos os pesquisadores do LIM 44, agradeço pela oportunidade de realizar os exames de ressonância com a colaboração deles. Em especial, agradeço à Dra. Mariana Penteado Nucci que nos acompanhou de perto durante todo o processo, tirando as dúvidas e dando todo o suporte necessário. Aprendi muito com ela. Sou sinceramente grata pela parceria e amizade que desenvolvemos.

Ao Dr. Brenno Cabella meu imenso obrigada por ter sido meu braço direito na construção do protocolo de ressonância e na coleta dos dados. Ele e a Dra. Mariana do LIM 44 foram fundamentais nesse processo e sem eles não teria chegado a esse resultado.

Agradeço à Dra. Naomi Vidal Ferreira pela amizade e incentivo. Também por ter me apresentado à Profa. Dra. Maria Cláudia e pelas ideias e sugestões que ajudaram a melhorar esse trabalho. Ela está entre as pessoas mais generosas que eu já conheci. Sou muita grata por tê-la como amiga e parceira.

Agradeço à Dra. Claudia Kimie Suemoto pela colaboração que resultou na publicação dos primeiros dados referentes a essa tese. As sugestões dela para o artigo foram fundamentais e muitas foram aplicadas nessa tese também. Aprendi muito nesse processo. Obrigada.

Sou muito grata também à Luiza Menoni Martino e à Laura Aló Torres por terem aceitado o desafio de participar desse estudo fazendo as avaliações

cognitivas dos participantes. A dedicação delas foi fundamental. A Luiza esteve no início do estudo me ajudando a definir o protocolo e avaliando uma grande parte dos participantes. Sacrificou muitos feriados, finais de semana e férias para me ajudar. Serei eternamente grata pelo companheirismo e amizade dela. A Laura aceitou o desafio de continuar esse trabalho e o esforço dela também foi importante para o resultado final. Meu muito obrigada às duas.

À Ariele Detogni e à Vivian Lima agradeço por terem nos ensinado e nos ajudado, sob orientação da querida Dra. Danielle Irigoyen, a praticar a aplicação e correção dos testes cognitivos no começo desse estudo.

Agradeço aos colegas do laboratório de hipertensão experimental. O convívio, o respeito e a troca de ideias com eles foram muito importantes.

Sou imensamente grata também aos voluntários que aceitaram participar desse estudo. Sem eles nada disso teria acontecido. Lembro de cada um e vou guardar com carinho essa memória e a gratidão pela contribuição que cada um deu.

Ao Elcio e ao Ederson que ajudaram a desenvolver o programa que foi usado para o treinamento do grupo controle, meu muito obrigada também.

Agradeço aos meus amigos, familiares e a todos que participaram de forma direta ou indireta desse processo. Essa conquista é fruto da contribuição de muita gente. A todos, meus sinceros agradecimentos.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Hipertensão e desempenho cognitivo.....	2
1.2 Funções cognitivas mais afetadas pela HA e os mecanismos subjacentes ....	4
1.3 Os anti-hipertensivos e a cognição.....	6
1.4 Intervenções não medicamentosas.....	7
1.5 Memória operacional.....	9
1.6 Treinamento computadorizado para memória operacional.....	10
1.7 Mudanças na função cerebral induzidas pelo treinamento.....	12
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVO.....	14
3. DESFECHOS.....	15
3.1 Desfecho primário.....	15
3.2 Desfechos secundários.....	15
3.3 Outros desfechos.....	15
4. MÉTODOS.....	17
4.1 Desenho do estudo.....	17
4.2 Participantes.....	18
4.3 Critérios de inclusão.....	18
4.4 Critérios de exclusão.....	18
4.5 Randomização e alocação.....	19
4.6 Procedimentos do estudo.....	19
4.7 Grupo de intervenção Cogmed.....	21
4.8 Grupo controle.....	24
4.9 Avaliação cognitiva e questionários.....	25
4.10 Avaliação hemodinâmica.....	32
4.11 Exames de ressonância magnética.....	33
4.11.1 Imagens estruturais.....	33
4.11.2 Imagens funcionais.....	34
4.11.3 Instrumentos para estímulos e aquisição dos dados comportamentais.....	34
4.11.4 Paradigma de MO.....	35
4.11.5 Análise dos dados de RMf.....	38



4.11.6	Análise por região de interesse.....	39
4.12	Cálculo do tamanho da amostra.....	40
4.13	Análise estatística.....	40
5.	RESULTADOS.....	42
5.1	Dados gerais.....	42
5.1.1	Caracterização basal da amostra.....	45
5.1.2	Índice de desempenho Cogmed.....	47
5.2	Desfecho primário.....	48
5.3	Desfechos secundários.....	49
5.3.1	Desempenho cognitivo.....	49
5.3.3	Imagens de RM estruturais.....	56
5.3.4	Resultados das imagens de RMf.....	56
5.3.4.1	Análise por ROI.....	59
5.4	Outros desfechos.....	61
5.5	Desfechos clínicos.....	62
5.6	Análise conforme o protocolo.....	63
5.6.1	Caracterização basal da amostra.....	64
5.6.2	Índice de desempenho Cogmed.....	66
5.6.3	Desfecho primário.....	67
5.6.3	Desfechos secundários.....	68
5.6.3.1	Desempenho cognitivo.....	68
5.6.3.2	Dados comportamentais do exame de RMf.....	71
5.6.3.3	Resultados das imagens de RMf.....	75
5.6.3.4	Análise por ROI.....	78
5.6.4	Outros desfechos.....	81
5.6.5	Desfechos clínicos.....	82
6.	DISCUSSÃO.....	83
7.	CONCLUSÃO.....	89
8.	ANEXOS.....	89
9.	REFERÊNCIAS.....	129

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Desenho do estudo .....	20
<b>Figura 2</b> Sequência ativa (A) e controle (B) da condição <i>Low</i> do paradigma de memória operacional .....	37
<b>Figura 3</b> Fluxograma do estudo .....	44
<b>Figura 4</b> Comparação entre os índices de desempenho do Cogmed .....	47
<b>Figura 5</b> Desempenho da memória operacional entre os grupos .....	48
<b>Figura 6</b> Desempenho da memória verbal entre os grupos .....	49
<b>Figura 7</b> Desempenho da função executiva entre os grupos .....	50
<b>Figura 8</b> Desempenho da habilidade visuoespacial entre os grupos .....	50
<b>Figura 9</b> Desempenho da cognição global entre os grupos .....	51
<b>Figura 10</b> Número de acertos na condição <i>Low</i> do paradigma de memória operacional .....	53
<b>Figura 11</b> Tempo de resposta em ms na condição <i>Low</i> do paradigma de memória operacional .....	53
<b>Figura 12</b> Número de acertos na condição <i>High</i> do paradigma de memória operacional .....	54
<b>Figura 13</b> Tempo médio de resposta em ms da condição <i>High</i> do paradigma de memória operacional .....	55
<b>Figura 14</b> Mapa de ativação da condição <i>Low</i> .....	57
<b>Figura 15</b> Mapa de ativação da condição <i>High</i> .....	58
<b>Figura 16</b> Giro cingulado anterior .....	60
<b>Figura 17</b> Comparação entre os índices de desempenho do Cogmed (análise conforme o protocolo) .....	66
<b>Figura 18</b> Desempenho da memória operacional entre os grupos (análise conforme o protocolo) .....	67

<b>Figura 19</b> Desempenho da memória verbal entre os grupos (análise conforme o protocolo).....	68
<b>Figura 20</b> Desempenho da função executiva entre os grupos (análise conforme o protocolo).....	69
<b>Figura 21</b> Desempenho da habilidade visuoespacial entre os grupos (análise conforme o protocolo).....	69
<b>Figura 22</b> Desempenho da cognição global entre os grupos (análise conforme o protocolo).....	70
<b>Figura 23</b> Acertos na condição <i>Low</i> do paradigma de memória operacional (análise conforme o protocolo) .....	72
<b>Figura 24</b> Tempo de resposta em ms na condição <i>Low</i> do paradigma de memória operacional (análise conforme o protocolo) .....	72
<b>Figura 25</b> Acertos na condição <i>High</i> do paradigma de memória operacional (análise conforme o protocolo) .....	73
<b>Figura 26</b> Tempo de resposta em ms na condição <i>High</i> do paradigma de memória operacional (análise conforme o protocolo) .....	74
<b>Figura 27</b> Mapa de ativação da condição <i>Low</i> do paradigma de memória operacional dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento. ....	76
<b>Figura 28</b> Mapa de ativação da condição <i>High</i> do paradigma de memória operacional dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento. ....	77
<b>Figura 29</b> Giro cingulado anterior e hipocampo direito .....	79

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Descrição dos 10 exercícios de memória operacional usados no treinamento Cogmed.....	23
<b>Tabela 2</b> Descrição dos jogos utilizados no treinamento do grupo controle ....	25
<b>Tabela 3</b> Coordenadas usadas para a criação das regiões de interesse .....	40
<b>Tabela 4</b> Classificação de déficit em função executiva .....	44
<b>Tabela 5</b> Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra .....	46
<b>Tabela 6</b> Comparação do desempenho cognitivo.....	51
<b>Tabela 7</b> Comparação dos deltas dos domínios cognitivos .....	52
<b>Tabela 8</b> Deltas dos acertos e tempos de resposta em ms nas condições do paradigma de memória operacional .....	55
<b>Tabela 9</b> Regiões ativadas em resposta ao estímulo do paradigma de memória operacional.....	58
<b>Tabela 10</b> Comparação longitudinal dos betas de ativação das regiões de interesse por condição do paradigma de memória operacional .....	60
<b>Tabela 11</b> Pontuações basais e pós-treino nos questionários.....	61
<b>Tabela 12</b> Deltas das pontuações nos questionários.....	62
<b>Tabela 13</b> Classificação de déficit em função executiva dos participantes que completaram de 20 a 30 sessões de treinamento.....	63
<b>Tabela 14</b> Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento.....	65
<b>Tabela 15</b> Desempenho cognitivo dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento .....	70

<b>Tabela 16</b> Comparação dos deltas dos domínios cognitivos dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento.....	71
<b>Tabela 17</b> Deltas dos acertos e tempos de resposta em ms nas condições do paradigma de memória operacional .....	75
<b>Tabela 18</b> Regiões ativadas em resposta ao estímulo do paradigma de memória operacional.....	78
<b>Tabela 19</b> Comparação longitudinal dos betas de ativação das regiões de interesse nas condições do paradigma de memória operacional.....	80
<b>Tabela 20</b> Pontuações basais e pós-treino nos questionários .....	81
<b>Tabela 21</b> Deltas das pontuações nos questionários dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento.....	82

## RESUMO

Paradela RS. Efeito do treinamento Cogmed em hipertensos com déficit cognitivo: um estudo clínico randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**Introdução:** A hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores de risco para o prejuízo cognitivo. Dentre as funções mais afetadas destacam-se as funções executivas (FE), incluindo a memória operacional (MO). Muitos treinamentos computadorizados vêm sendo desenvolvidos com a finalidade de reabilitar a MO, dentre eles o Cogmed. Porém, os efeitos do treinamento Cogmed não foram investigados em indivíduos com HA. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do Cogmed no desempenho da MO de indivíduos com HA e déficit nas FE.

**Métodos:** Estudo randomizado que incluiu 40 participantes entre 40 e 70 anos com HA e déficit nas FE. Eles foram randomizados para um grupo que fez o treinamento adaptativo com o Cogmed ou para um grupo controle que fez um treinamento com jogos *on-line* não adaptativos. A alocação foi feita em proporção 1:1. Cada grupo deveria realizar 30 sessões de treinamento em aproximadamente 10 semanas. O desfecho primário do estudo foi o desempenho em testes de MO. Os desfechos secundários foram: o desempenho em testes de memória verbal, função executiva, habilidade visuoespacial e cognição global, além de uma caracterização da atividade neuronal indireta medida por ressonância magnética funcional (RMf). A RMf foi realizada com um paradigma de MO com duas condições em que os indivíduos deveriam memorizar 4 (Low) ou 6 localizações (High). Os outros desfechos do estudo foram as pontuações em questionários de sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida, estresse percebido e de adesão ao medicamento. As imagens de RMf foram analisadas em duas etapas: primeiro foi considerado um mapa de ativação para cada contraste (Low; High; Low >High e High>Low); depois foi realizada uma análise por regiões de interesse (ROI - Region Of Interest). As ROIs foram criadas com base em coordenadas de regiões cerebrais publicadas anteriormente. Os betas de ativação dessas ROIs foram extraídos das imagens de RMf e usados para comparação entre os grupos. Os resultados foram analisados de duas formas: análise por intenção de tratar (ITT - Intention-to-treat analysis) e análise conforme o protocolo (PP - per protocol). A análise PP incluiu os indivíduos que completaram de 20 a 30 sessões de treinamento. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os grupos para o desempenho da MO (ITT:  $p=0.55$ ; PP:  $p=0.78$ ). Porém, o grupo Cogmed teve um desempenho melhor da memória verbal após a intervenção (ITT:  $p=0.03$ ) em comparação com o grupo controle. Nos mapas de ativação das condições Low e High, a ativação em uma região do lobo parietal (ITT:  $p<0.05$ ; PP:  $p<0.05$ ) e do lobo frontal (PP:  $p<0.05$ ), respectivamente, foi menor no grupo Cogmed em comparação com o grupo controle. Na análise por ROIs, houve uma redução da ativação no grupo Cogmed em comparação com o controle em regiões do hipocampo direito (PP:

$p=0.045$ ) e giro cingulado anterior (ITT:  $p < 0.001$ , PP:  $p < 0.001$ ) considerando os contrastes High e High>Low, respectivamente. Para os demais desfechos, não houve diferença significativa entre os grupos. **Conclusões:** Os benefícios do Cogmed não foram observados no desempenho da MO de indivíduos com HA e déficit nas FE. No entanto, no grupo que treinou com o Cogmed, houve uma melhora no desempenho da memória verbal e uma menor ativação em regiões do lobo frontal, parietal, hipocampo direito e giro cingulado anterior. Isto sugere um aumento da eficiência neuronal em áreas envolvidas com o processamento da memória, MO e FE (NCT02738034).

Descritores: Hipertensão; Cognição; Prejuízo cognitivo; Função executiva; Memória de curto prazo; Neuroimagem; Ressonância magnética funcional; Cogmed; Treinamento computadorizado.

## ABSTRACT

Paradela RS. Effect of Cogmed training on hypertensive patients with cognitive impairment: a randomized clinical trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

**Introduction:** Systemic arterial hypertension (SAH) is one of the main risk factors for cognitive impairment. Executive functions (FE), including working memory (WM), are the most affected functions. Much computerized training HA been developed to rehabilitate WM, and Cogmed is one of them. However, the effects of Cogmed training were not investigated in individuals with SAH. This study aimed to evaluate the effect of Cogmed on the WM performance of individuals with SAH and impairment of the EF. **Methods:** Randomized study that included 40 participants aged 40 to 70 years with SAH and impairment of the EF. They were randomized to either adaptive training with Cogmed or a control group based on non-adaptive online games. The allocation was made in a 1:1 ratio. Each group performed 30 training sessions in approximately 10 weeks. The primary outcome of the study was the performance on WM tests. Secondary outcomes included performance on tests of verbal memory, executive function, visuospatial ability, and global cognition, as well as a characterization of the indirect neuronal activity measured by functional magnetic resonance (fMRI). The fMRI was performed with a WM paradigm with two conditions in which individuals should memorize 4 (Low) or 6 localizations (High). The other outcomes of the study were scores on questionnaires of symptoms of anxiety and depression, quality of life, perceived stress, and medication adherence. The fMRI images were analyzed in two steps: first, an activation map was considered for each contrast (Low; High; Low>High and High>Low); then analysis by regions of interest (ROI) was performed. ROIs were created based on previously published brain regions coordinates. The activation betas corresponding to each ROI were extracted from the fMRI images and used for comparison between groups. The results were analyzed in two ways: intention-to-treat analysis (ITT) and per-protocol analysis (PP). The PP analysis included individuals who completed 20 to 30 training sessions. **Results:** There was no significant difference between the groups for WM performance (ITT:  $p = 0.55$ ; PP:  $p=0.78$ ). However, the Cogmed group had a better performance of verbal memory after the intervention (ITT:  $p=0.03$ ) compared to the control group. In the Low and High activation maps, the activation in a region of the parietal lobe (ITT:  $p <0.05$ ; PP:  $p <0.05$ ) and the frontal lobe (PP:  $p <0.05$ ), respectively, was lower in the Cogmed group compared to the control group. In the ROIs analysis, there was a reduction in the activation of the Cogmed group compared to the control in regions of the right hippocampus (PP:  $p=0.045$ ) and anterior cingulate gyrus (ITT:  $p <0.001$ , PP:  $p <0.001$ ) considering the contrasts High and High>Low, respectively. For the other outcomes, there was no significant difference between the groups. **Conclusions:**



The benefits of Cogmed were not observed in the WM performance of individuals with SAH and EF deficit. However, in the group that trained with Cogmed, there was an improvement in verbal memory performance and lower activation in regions of the frontal lobe, parietal lobe, right hippocampus, and anterior cingulate gyrus. This decrease suggests increases in neural efficiency in areas related to memory, WM, and FE processing (NCT02738034).

**Descriptors:** Hypertension; Cognition; Cognitive impairment; Executive function; Short-term memory; Neuroimaging; Functional magnetic resonance imaging; Cogmed; Computerized training.

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com uma estimativa da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization - WHO), a hipertensão é responsável por 7.5 milhões de mortes no mundo, o que representa 12.8% de todas as mortes<sup>1</sup>. É o fator de risco mais prevalente para doenças cardiovasculares, afetando 32.3% dos brasileiros adultos (1).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020, a hipertensão arterial (HA), ou pressão alta - como é conhecida popularmente, é uma condição em que se tem uma pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) maior que 140 por 90 mmHg. É uma doença de origem multifatorial que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais<sup>2</sup>. Em geral, pode ser classificada em dois tipos principais de acordo com a sua etiologia. O primeiro é chamado de hipertensão primária, essencial ou idiopática. Ocorre em aproximadamente 95% dos casos e não tem uma causa comum identificável (2). O segundo é conhecido como hipertensão secundária. Ele é menos frequente, afetando aproximadamente 5% dos pacientes hipertensos, e tem como origem um mecanismo específico e identificável (3).

A hipertensão essencial ou primária é reconhecida como uma condição sem uma causa aparente cujo desenvolvimento pode ser atribuído a múltiplos fatores heterogêneos: genética, obesidade, consumo exagerado de sal ou de álcool, resistência à insulina, alteração do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina, entre outros (2). No que se refere à hipertensão secundária,

---

<sup>1</sup> Global Health Observatory (GHO) data - World Health Organization (WHO).

<sup>2</sup> Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020.

de ocorrência mais rara, alguns exemplos de causas são: a apneia obstrutiva do sono, doença do parênquima renal, estenose da artéria renal e aldosteronismo primário (3).

A HA está altamente associada com alterações metabólicas e lesões de órgãos-alvo, dentre eles o cérebro (4).

### **1.1 Hipertensão e desempenho cognitivo**

De forma simplificada, o termo 'cognição' se refere a habilidades mentais que usamos para adquirir informação ou evocá-las. Usualmente chamamos de cognição funções específicas como a memória, linguagem, funções executivas (FE), atenção e processos de aprendizado importantes para a obtenção de conhecimento (Fuentes et al., 2008). Quando uma dessas funções é afetada e não mais atua de acordo com o desempenho esperado, costuma-se dizer que há um déficit. Quando esse déficit é em, pelo menos, uma função, pode ser classificado como prejuízo cognitivo leve (5).

A HA é um dos principais fatores de risco para o prejuízo cognitivo, demência e acidente vascular encefálico (AVE) (6,7). O AVE também é um dos fatores de risco mais prevalentes para o prejuízo cognitivo, demência vascular e doença de Alzheimer (5,6). Ou seja, a HA está associada de forma direta ou indireta com disfunção cerebral e com as duas principais formas de demência.

Em 1971, um estudo mostrou a relação entre pressão arterial elevada e perda intelectual mensurada pela Escala de inteligência Weschler (Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS) (8). Desde então, o número de publicações mostrando a relação entre HA e cognição cresceu consideravelmente (9). No

entanto, apesar da vasta literatura que há disponível sobre o tema, muitas lacunas ainda não foram preenchidas.

Dados de estudos transversais demonstraram que tanto em jovens como em idosos, o aumento da pressão está associado ao pior desempenho cognitivo (10–12). Por outro lado, uma redução da PAS em indivíduos com mais de 70 anos também foi associada com pior desempenho em FE (13). Resultado semelhante foi encontrado em um estudo australiano com indivíduos centenários que verificou uma associação entre PAS baixa e baixo desempenho no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) - um teste para a função cognitiva global (14). Nesses estudos, a pressão normal ou ótima foi associada com o melhor desempenho cognitivo.

O estudo SPRINT (*The Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) foi desenhado para investigar a eficácia de uma meta de PAS < 120 mmHg comparada ao tratamento padrão de < 140 mmHg em desfechos cardiovasculares. Um braço desse estudo, o SPRINT *Memory and Cognition in Decreased Hypertension* (MIND), avaliou o efeito da meta pressórica mais intensa no comprometimento cognitivo leve (*Mild cognitive impairment* - MCI) e na incidência de provável demência. De acordo com os dados do SPRINT MIND, a redução intensiva da pressão arterial não resultou em uma redução significativa da incidência de provável demência comparada com o tratamento padrão (15). No entanto, o MCI e o escore composto de MCI e provável demência - desfechos secundários do estudo - foram significativamente menores no grupo com a redução mais intensa da PAS em comparação com o tratamento padrão (15).

Nos estudos longitudinais, que observaram os pacientes por longo prazo, a hipertensão na meia idade foi associada a prejuízo de funções cognitivas e demência anos depois (16,17). Nesses trabalhos, a PAS parece ter sido o principal preditor de declínio cognitivo. No *Honolulu Heart Program*, por exemplo, após 25 anos de seguimento, 27% dos casos de demência foram em pacientes com PAS não tratada na meia idade (18).

Além da hipertensão, a idade também é um fator de risco importante para a perda cognitiva (19). Porém, o envelhecimento cognitivo natural difere em alguns pontos do prejuízo causado pela HA ou outras doenças vasculares. O primeiro deles é que, o prejuízo cognitivo leve é maior que o esperado para a idade e o nível de educação do indivíduo. Outro ponto importante é que esse prejuízo pode interferir nas atividades diárias e eventualmente evoluir para uma condição de demência. Ou seja, a HA potencializa e acelera os mecanismos fisiológicos associados ao envelhecimento e declínio da cognição (20).

## **1.2 Funções cognitivas mais afetadas pela HA e os mecanismos subjacentes**

As evidências sugerem que a HA está associada a déficits em múltiplos domínios neuropsicológicos, tais como memória, aprendizado, atenção, raciocínio abstrato, flexibilidade mental, habilidades psicomotoras e visuoespaciais (12,21,22). Mas as funções mais afetadas parecem ser as FE desempenhadas pelo lobo frontal (7,23).

As FE são uma família de processos mentais superiores que utilizamos constantemente em diversas situações como, por exemplo, planejamento,

estratégia, adaptação, capacidade de resistir às tentações, manutenção do foco e atenção. São compostas por três habilidades centrais: o controle inibitório, ou de resistência à impulsividade, a flexibilidade mental e a memória operacional (MO) (24).

Um estudo feito com avaliações hemodinâmicas de espectroscopia funcional com infravermelho próximo, sugeriu que a hipertensão também está relacionada com um baixo desempenho da capacidade de MO - um dos domínios que compõem as FE. Os pacientes com pressão mais elevada exigiram uma demanda maior de hemoglobina oxigenada enquanto realizavam testes de MO, nos quais tiveram as piores pontuações comparadas ao grupo controle (25). Outros trabalhos também já demonstraram a associação entre hipertensão e pior desempenho da MO (23).

As alterações biológicas subjacentes à interferência da HA nas funções cognitivas ainda não estão totalmente elucidadas, embora alguns mecanismos tenham sido propostos. Um deles é a alteração da estrutura e função de grandes e pequenos vasos que fazem parte da circulação cerebral, como a redução de capilares corticais e o enrijecimento da membrana basal. Conseqüentemente, o fluxo sanguíneo cerebral pode ser reduzido e a reserva cerebrovascular pode ser atenuada (7,20). Esses mecanismos são clássicos do processo de envelhecimento mas sofrem interferência da HA.

A autorregulação cerebral é a capacidade do cérebro de manter o fluxo sanguíneo cerebral constante e dentro de uma faixa de pressão arterial estável (~60 to 160 mmHg) com a finalidade de prevenir lesões durante flutuações da pressão sanguínea (26). Depende de fatores da regulação miogênica e acredita-se que a HA também afeta essa autorregulação e a vasorreatividade cerebral, o

que pode aumentar o dano da microvasculatura e prejudicar o desempenho cognitivo (27). Além disso, é uma das principais causas de lesão da substância branca, que engloba uma série de alterações nos vasos que drenam essa estrutura (28). Uma dessas lesões que tem sido amplamente estudada são as hiperintensidades da substância branca - áreas com intensidade de sinal anormal na ressonância magnética e altamente correlacionadas com prejuízo cognitivo (29,30) e HA (31). Acredita-se que as hiperintensidades podem ser causadas pelas doenças de pequenos vasos - alterações que estão relacionadas com o envelhecimento e a HA (32).

Algumas regiões cerebrais têm sido apontadas como vulneráveis ao processo de envelhecimento e à HA. Algumas delas são: córtex pré-frontal, hipocampo, córtex temporal inferior e lobo parietal inferior (33–35). Curiosamente, áreas que não são tão afetadas pela idade também parecem sofrer os danos da HA, como a área motora suplementar e o tálamo (36,37). Ou seja, a HA parece ter seus próprios mecanismos de deterioração independentes do processo de envelhecimento.

### **1.3 Os anti-hipertensivos e a cognição**

Com o aumento da expectativa de vida, doenças da senilidade, como o declínio cognitivo e a demência, se tornaram mais prevalentes (38). Em todo o mundo, cerca de 50 milhões de pessoas vivem com demência, e estima-se que esse número vai aumentar para 152 milhões até 2050 (39,40). Esse cenário tem despertado a atenção de pesquisadores e dirigentes da área de saúde, motivando a busca por programas de prevenção e intervenção.

Como a hipertensão é um fator de risco modificável para essas doenças e é tratável, muitos projetos já verificaram o efeito dos anti-hipertensivos na prevenção ou redução do declínio e comprometimento intelectual. A literatura a esse respeito, porém, é inconclusiva. Alguns ensaios clínicos mostram uma correlação positiva entre o uso de determinada classe de anti-hipertensivo e a prevenção ou redução do declínio cognitivo e, ou da incidência de demência (41,42). Outros, por sua vez, não encontraram nenhum benefício ou efeito para a cognição (43,44). Uma possível explicação para esse desacordo entre os dados é que: o desenho dos ensaios geralmente não é específico para o desfecho cognitivo; os tratamentos anti-hipertensivos utilizados são variados (e o mesmo se aplica aos testes usados para aferir o desempenho cognitivo); os critérios e tempo de seguimento são diversos e, em alguns estudos, os pacientes apresentam baixo risco para o prejuízo cognitivo (45). Em todo caso, a necessidade por ensaios clínicos que investiguem métodos terapêuticos e de intervenção permanece.

Importante reforçar, no entanto, que já foi demonstrado que a progressão da lesão da substância branca, fator de risco para o declínio cognitivo, pode ser ainda pior em indivíduos com hipertensão não tratada ou não controlada (46).

#### **1.4 Intervenções não medicamentosas**

Como alternativa à terapia medicamentosa, outros programas de intervenção têm surgido com a proposta de cuidar da saúde mental e prover qualidade de vida. Dentre esses, têm se destacado as reabilitações cognitivas (47,48). A ideia central que permeia muitos desses métodos é: quanto mais cedo



o prejuízo cognitivo leve for tratado, melhor os resultados (47). Assim, a incidência de demência e as taxas de mortalidade podem ser reduzidas.

Boa parte desses treinamentos aproveitam os benefícios da tecnologia utilizando programas computadorizados que visam melhorar a memória, atenção, linguagem e FE. Poucos, porém, foram direcionados para idosos com prejuízo cognitivo leve (47). Alguns estudos que focaram nessa população observaram que o treinamento pode ser muito eficaz para melhorar o desempenho da cognição global e FE (49), memória verbal e visual (50,51), bem como para redução de sintomas de ansiedade e depressão (50). Já os benefícios para funções não treinadas e duração dos efeitos ainda são incertos (47,48). Alguns observaram a permanência dos efeitos até dois anos depois (52,53). Outros, porém, apenas após o treinamento e específico para as funções treinadas (47,49). Esses resultados demonstram que, apesar de ser uma área nova e promissora, ainda carece de pesquisas para o seu desenvolvimento. Ainda assim, existem resultados positivos e benéficos, fazendo com que a reabilitação neuropsicológica seja recomendada para diferentes populações e pacientes com prejuízo cognitivo (47,48).

Outra vantagem do tratamento não medicamentoso é a ausência de efeitos colaterais que são comuns a medicamentos usados para melhorar o desempenho da atenção, concentração, foco ou memória. Muitos deles, inclusive, têm sido extensivamente usados de forma inapropriada por pessoas sem indicação clínica com a finalidade de melhorar o desempenho de certas funções, como é o caso do metilfenidato (Ritalina) e seus análogos. Aumentando, assim, o risco de intoxicação por uso indevido (54).

No caso da HA, apesar de reconhecidamente afetar o desempenho cognitivo (7,38), não há relatos na literatura científica de reabilitações cognitivas para esta população.

### 1.5 Memória operacional

A MO é uma das FE e é indispensável para tarefas do cotidiano e para qualquer tipo de aprendizado. Pode ser definida como a capacidade de armazenar e manipular informações temporariamente enquanto as utilizamos mentalmente. É como se fosse um tipo de “memória RAM” exigida durante o raciocínio, leitura, concentração ou qualquer procedimento que necessite de organização (55).

De acordo com o modelo teórico proposto por Baddeley, a MO está organizada em três partes principais: uma central executiva, uma alça fonológica e uma alça visuoespacial. A central executiva é responsável por manter o nível de atenção e coordenar os outros dois sistemas. A alça fonológica armazena as informações verbais e acústicas, e a alça visuoespacial gerencia informações referentes a objetos, formatos, orientação espacial e conhecimento geográfico. Além desses, um quarto componente foi proposto: o “*buffer*” episódico. Acredita-se que esse *buffer* integra as informações dos componentes fonológicos, visuoespaciais e da memória de longo prazo (55,56).

Ao longo da vida, muitas pessoas adquirem ou desenvolvem doenças que podem afetar o desempenho da MO. Dentre essas condições destacam-se os nascimentos prematuros (57), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (58), cânceres tratados com radiação (59) e outras injúrias que afetam

diretamente o cérebro, tais como o AVC, a esquizofrenia e mesmo a HA (25,60,61). Entretanto, a capacidade da MO pode ser estimulada e melhorada através de treinamentos cognitivos.

### **1.6 Treinamento computadorizado para memória operacional**

Embora alguns trabalhos defendam que a MO possui certa limitação (62), outros sugerem que sua capacidade pode ser expandida por meio de treinamentos orientados (63,64). Essa ideia tem sido reforçada por estudos que mostraram que a função cognitiva pode ser melhorada em populações clínicas com deficiências na MO conhecidas (63,64).

Grande parte desses treinamentos desenvolvidos para reabilitar a MO já estão disponíveis comercialmente, e alguns têm se destacado: o Jungle Memory, o CogniFit, e o Cogmed são alguns exemplos. Trabalhos de revisão sugerem que esses treinamentos podem ser eficazes na melhoria do desempenho da MO em tarefas não treinadas, ou seja, parecem possuir os chamados 'efeitos de transferência' (65).

O JungleMemory (<http://junglememory.com/>) é um programa de treinamento baseado em jogos e desenvolvido para crianças. Trabalha as modalidades de memória espacial e audioverbal. Em crianças com TDAH, mostrou-se altamente eficaz na melhoria das seguintes habilidades: MO verbal, linguagem e aritmética (66).

O CogniFit é um treinamento personalizado com jogos adaptados. Antes de iniciar o treinamento, o sistema identifica as funções mais prejudicadas no indivíduo e seleciona um grupo de tarefas apropriadas para a reabilitação. Essa

avaliação prévia engloba a memória, atenção, percepção e foco. De acordo com os dados disponíveis no site da empresa ([www.cognifit.com](http://www.cognifit.com)), o treinamento parece reduzir a depressão e melhorar a função cognitiva em pessoas com problemas de insônia e problemas mentais.

O treinamento Cogmed ([www.cogmed.com](http://www.cogmed.com)), por sua vez, também é baseado em exercícios/jogos *on-line* voltados para a MO e atenção, principalmente, e para o foco e a capacidade de raciocínio. Foi desenvolvido por Torkel Klingberg e em seguida comercializado pela “Cogmed Cognitive Systems” na Suécia, e pela “Pearson Education” na América do Norte, que agora detém os direitos de comercialização.

O Cogmed difere em alguns pontos dos demais treinamentos. O primeiro deles é a intensidade das atividades. Por dia, são aproximadamente 96 exercícios que devem ser feitos de forma contínua e sistemática. Essas atividades são adaptativas e aumentam de dificuldade conforme o desempenho do indivíduo. Outro ponto relevante é que o treino deve ser acompanhado por um tutor licenciado pela Pearson. Esse tutor é responsável por motivar e acompanhar o progresso do indivíduo semanalmente. O terceiro detalhe importante é que há muitas pesquisas relevantes com o uso do Cogmed (58,61,66–68), além de ter sido desenvolvido em três versões adaptadas para diferentes faixas etárias.

O maior interesse que esse programa tem despertado na comunidade científica é referente aos benefícios que grupos individuais têm encontrado para diferentes populações clínicas. Em crianças e adolescentes com TDAH, o treinamento melhorou o desempenho em MO (58,64), o processamento psicomotor, a leitura e o desempenho em matemática (69). O programa também

se mostrou eficaz em indivíduos com lesão cerebral resultante de AVC (70), assim como em crianças e adolescentes que tiveram um nascimento prematuro (57). Também há evidências de benefícios para populações com problema auditivo, baixo desempenho acadêmico e síndrome de Down (71–73). Por outro lado, nenhuma diferença no desempenho da MO ou outras funções cognitivas entre o grupo treinado com o Cogmed e o grupo controle foi observada em adultos com MCI (74) ou em alunos de graduação saudáveis (75). Em outros casos, em crianças com baixo desempenho da MO ou TDAH poucos benefícios foram observados após o treinamento ou apenas uma manutenção do desempenho prévio (76).

Alguns desses resultados satisfatórios tem sido observados até 6 meses depois do treinamento (77), porém ainda há pouca evidência de benefício após 12 ou 24 meses de treinamento (78). Em todo caso, na literatura não há nenhum trabalho que tenha feito o treinamento em indivíduos com HA; população que reconhecidamente apresenta prejuízo nas FE, dentre as quais a MO (7,25).

### **1.7 Mudanças na função cerebral induzidas pelo treinamento**

Os benefícios do Cogmed não foram investigados apenas no âmbito comportamental, mas também com relação ao seu impacto na função cerebral. Em um estudo feito com ressonância magnética funcional (RMf) numa população de idosos saudáveis, observou-se que: após o treinamento, ao realizar tarefas de MO mais fáceis, tanto os indivíduos que treinaram quanto o grupo controle ativo (que fizeram o Cogmed com tarefas não adaptativas) apresentaram redução da atividade cerebral no córtex frontal e occipital. Ao realizar tarefas

mais difíceis (número maior de imagens para memorizar), ambos os grupos tiveram redução da atividade neuronal no córtex frontal (cingulado anterior), córtex parietal inferior e região límbica (hipotálamo). Porém, somente no grupo experimental houve uma diminuição da atividade neuronal no córtex frontal (região dorsolateral), córtex temporal superior e córtex occipital (giro lingual) durante as tarefas mais difíceis (79). Os autores sugerem que essa mudança se deva a uma redução da necessidade energética para realizar as mesmas tarefas após o treinamento. Ou seja, um desempenho mais eficiente, principalmente em tarefas mais exigentes (79).

Para a população hipertensa ainda não há relatos de estudos que observaram mudanças na função cerebral após o treinamento com Cogmed (ou treino semelhante) via análise de RMf. Porém, outros estudos clássicos na literatura já reforçaram que a aprendizagem de determinadas tarefas ou experiências podem resultar em mudanças na estrutura cerebral (80–82), bem como na função cerebral quando empregados métodos dependentes do nível de oxigênio no sangue (*Blood-oxygen-level-dependent* - BOLD) (63,79).

## 2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVO

De acordo com os dados apresentados, a HA é um fator de risco relevante para a deterioração cognitiva e ainda há pouca informação sobre a efetividade dos anti-hipertensivos na prevenção desse quadro. Porém, há treinamentos que podem ser usados com a finalidade de restabelecer ou prevenir esse declínio, ampliando ao mesmo tempo as perspectivas de tratamento. Além do mais, há muitas técnicas de avaliação fidedignas disponíveis para verificar os benefícios desse tipo de treino, tais como testes neuropsicológicos e exames de imagem.

Sendo assim, o objetivo principal deste trabalho foi avaliar o efeito do treinamento Cogmed no desempenho da MO de pacientes hipertensos com prejuízo cognitivo. Além disso, foi avaliado se os efeitos do treinamento estão correlacionados com mudanças na função cerebral ou mesmo se poderiam ser estendidos para outras funções cognitivas. E, por fim, foram analisados os possíveis efeitos do treinamento em aspectos da vida diária, como adesão ao medicamento, qualidade de vida e percepção do estresse.

### **3. DESFECHOS**

#### **3.1 Desfecho primário**

- O desfecho primário foi o desempenho da MO avaliado após 10 semanas de treinamento.

#### **3.2 Desfechos secundários**

- Desempenho das FE após 10 semanas de treinamento.
- Desempenho da memória verbal após 10 semanas de treinamento.
- Desempenho da habilidade visuoespacial após 10 semanas de treinamento.
- Desempenho da cognição global após 10 semanas de treinamento.
- Caracterização da atividade neuronal avaliada por RMf durante uma tarefa de MO após 10 semanas de treinamento.

#### **3.3 Outros desfechos**

- Avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso após 10 semanas de treinamento.
- Avaliação da pontuação no questionário de qualidade de vida após 10 semanas de treinamento.
- Avaliação da pontuação no questionário de estresse percebido após 10 semanas de treinamento.



- Ocorrência de sintomas de ansiedade e depressão após 10 semanas de treinamento.

## 4. MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa - CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20 de janeiro de 2016, registrado sob o Protocolo de Pesquisa SDC 4266/15/093. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O trabalho também foi registrado no *ClinicalTrials.gov* (NCT02738034).

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de intervenção do tipo ensaio clínico randomizado realizado na unidade de hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Incor-HCFMUSP). Os participantes foram selecionados no banco de dados do hospital a partir de registros de consultas do ambulatório de hipertensão. As avaliações neuropsicológicas e clínicas foram realizadas na unidade de hipertensão do Incor e os exames de imagem por RMf foram feitos no Instituto de Radiologia (InRad) do HCFMUSP. Os participantes selecionados para o estudo foram alocados no grupo de intervenção (Cogmed) ou controle (baseado em jogos *on-line* não adaptativos) após randomização 1:1 realizada através de uma lista gerada eletronicamente via *web*.

## **4.2 PARTICIPANTES**

A população foi composta por indivíduos com hipertensão arterial primária, previamente diagnosticada conforme a classificação da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, que classifica a hipertensão arterial como PAS igual ou maior que 140 mmHg e PAD igual ou maior que 90 mmHg. O recrutamento foi entre 11 de agosto de 2016 e 11 de dezembro de 2019 e os pacientes foram incluídos no estudo com base nos critérios descritos abaixo.

## **4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Indivíduos de ambos os sexos, de qualquer etnia e com idade entre 40-70 anos;
- Assinatura do TCLE (Anexo I);
- Acesso a computador com internet em casa;
- Sem experiência com treinamentos cognitivos computadorizados;
- Hipertensos pré-diagnosticados;
- Escolaridade mínima de quatro anos;
- Com déficit cognitivo nas FE

## **4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Limitação funcional acentuada;
- Limitação cognitiva ou de comunicação grave;
- Doenças neurológicas ou psiquiátricas graves;

- Histórico de AVE, traumatismo craniano ou abuso de substâncias;
- Hipertensão secundária

#### **4.5 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO**

A randomização foi feita utilizando uma lista gerada eletronicamente por um programa de computador (<https://www.random.org/>) e ocorreu na proporção de 1:1. A ordem de intervenção ou controle dentro da lista foi atribuída aleatoriamente. A randomização e a alocação foram cegas para os pesquisadores. A lista da randomização foi mantida sob custódia de uma pessoa independente do estudo e, apenas após a alocação, o pesquisador principal era informado sobre em qual grupo o participante estava. O pesquisador que fez a avaliação cognitiva, no entanto, permaneceu cego para as alocações até o final do estudo.

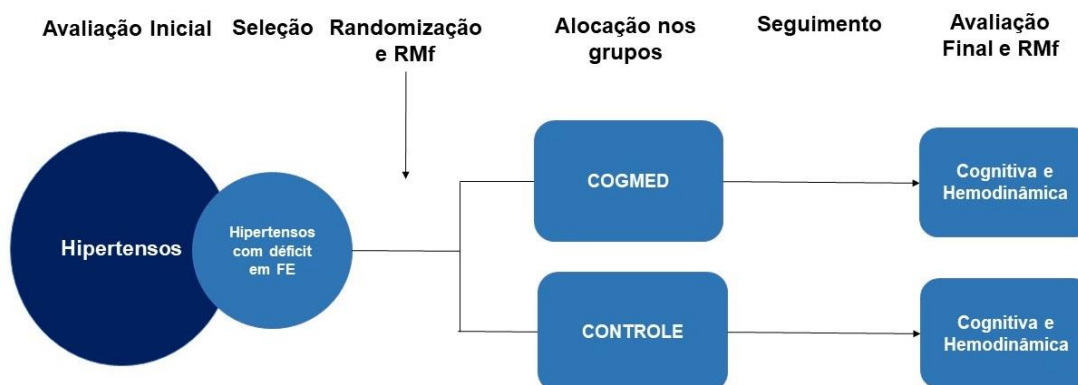
#### **4.6 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

A primeira etapa do recrutamento foi uma triagem no banco de dados do hospital. Os indivíduos que pareciam elegíveis nesse primeiro momento foram contatados por telefone e convidados para uma avaliação presencial no Incor. Na avaliação presencial, o indivíduo recebeu uma explicação detalhada sobre o estudo, assinou o TCLE e participou de uma avaliação inicial composta por uma avaliação hemodinâmica da pressão arterial, um questionário para coleta de informações clínicas e sociodemográficas, testes cognitivos e questionários para avaliar a adesão ao tratamento, a qualidade de vida, o estresse percebido e

sintomas de ansiedade e depressão.

Os sujeitos que preencheram todos os critérios de elegibilidade e aceitaram continuar no estudo foram randomizados para um dos dois grupos de treinamento. O exame de RMf foi feito após a randomização. A avaliação cognitiva, a avaliação hemodinâmica, os questionários e o exame de RMf foram repetidos após o término do treinamento (Figura 1).

A aplicação pós-treino da avaliação cognitiva e dos questionários foi presencial para a maioria dos participantes. No entanto, por conta da quarentena imposta pela pandemia de Covid-19 em março de 2020, quando o protocolo ainda estava em andamento, a avaliação cognitiva e os questionários foram adaptados para um formato online para avaliarmos os 8 participantes que finalizaram o protocolo nesse período. Essa adaptação foi uma estratégia para não perder o seguimento desses pacientes diante da impossibilidade de fazer as avaliações presenciais, uma vez que esses pacientes também se enquadravam na classificação de risco da pandemia. Desses 8, apenas 4 puderam fazer o exame de RMf no Inrad a partir de setembro de 2020, quando o retorno dos protocolos já havia sido autorizado.



**Figura 1** Desenho do estudo

#### 4.7 GRUPO DE INTERVENÇÃO COGMED

O Cogmed é um treinamento online para a MO e atenção. Foi inicialmente desenvolvido pelo pesquisador Dr. Torkel Klingberg e atualmente pertence à Pearson Education os direitos de comercialização. A licença para utilizar o treinamento foi obtida pela pesquisadora principal.

O Cogmed é adequado para qualquer indivíduo acima de 4 anos e foi desenvolvido em três formatos *on-line*: Cogmed JM, Cogmed RM e Cogmed QM. Os três programas foram fundamentados nas mesmas pesquisas e princípios. No entanto, as interfaces são diferentes e voltadas para públicos específicos. O Cogmed JM foi feito para crianças em idades pré-escolares acima dos 4 anos. O Cogmed RM é mais indicado para crianças em idade escolar e adolescentes. O Cogmed QM possui uma interface mais simples e foi pensando para jovens e adultos acima dos 18 anos. Nesse trabalho foi utilizada a versão QM.

O treinamento foi composto por 30 sessões. Em cada sessão, os participantes realizavam 5 de 10 exercícios de MO visuoespacial e verbal (Tabela 1). No total, eles treinavam, em média, 35 minutos para concluir uma sessão. Os exercícios que deveriam ser feitos em cada sessão eram disponibilizados automaticamente pelo programa. Para completar uma sessão, todos os exercícios do menu do dia deveriam ser concluídos. Eles fizeram o treinamento em casa usando computador próprio. Antes de iniciarem o treinamento, os participantes foram instruídos a reservar um horário e um ambiente tranquilo para fazerem o treino.

Na primeira sessão, todos iniciaram o programa de treinamento com um nível de dificuldade baixo, precisando lembrar apenas dois itens. Ao longo do

treinamento, a dificuldade foi sendo ajustada individualmente de acordo com o desempenho de cada um, de modo que o número de itens a serem lembrados aumentava ou diminuía até que eles atingissem aproximadamente 60% de acerto nas tarefas. Cada sessão de treinamento iniciava com o nível de dificuldade que o participante finalizou na sessão anterior. Os indivíduos não podiam treinar mais de uma vez por dia e foram instruídos a cumprir 3 sessões por semana. Os dados de desempenho e o tempo de resposta eram registrados automaticamente à medida em que o participante realizava a atividade, e eram enviados para a página do tutor. Semanalmente, a pesquisadora principal entrava em contato com cada participante para falar sobre o desempenho nas atividades, tirar eventuais dúvidas e mantê-los motivados durante o treinamento.

O programa possui uma métrica de desempenho chamada de índice de treinamento ou de desempenho para avaliar a evolução dos participantes ao longo do treinamento. Esse índice é calculado com base no desempenho em três tarefas não treinadas que aparecem como avaliação para o participante ao longo do treinamento e é dividido em índice inicial e índice máximo. O índice inicial é baseado no desempenho do segundo e terceiro dia de treinamento, e o índice máximo ou final corresponde aos dois melhores dias de treinamento. A melhoria no índice é representada pela subtração do índice máximo pelo índice inicial. As três tarefas que são usadas como base do cálculo do índice se chamam 'formatos', 'atenção' e 'soma'. A atividade 'formatos' é uma tarefa de MO na qual o participante deve lembrar a localização de figuras com três formatos diferentes. Na tarefa 'atenção' o usuário recebe instruções a respeito de alguns objetos e depois deve executar um comando na ordem em que as instruções foram dadas. Por exemplo: colocar o lápis vermelho na caixa azul,

depois colocar a caixa azul na estante. O 'soma', por fim, é um desafio de matemática em que testes de aritmética simples devem ser resolvidos dentro de um minuto.

**Tabela 1** Descrição dos 10 exercícios de memória operacional usados no treinamento Cogmed

<b>Exercício</b>	<b>Descrição</b>
<i>Visuoespaciais</i>	
Grade	Uma grade de 4x4 era apresentada e alguns círculos dela se acendiam. A ordem deveria ser lembrada. Depois, os participantes clicavam nos círculos na mesma ordem em que eles foram acesos.
Grade 3D	Uma grade tridimensional composta por quatro lados e um fundo era apresentada. Uma sequência de quadrados dessa grade se acendia. Depois, os participantes deveriam reproduzir a sequência clicando nos quadrados na mesma ordem em que foram acesos.
Giratório	Vários círculos apareciam girando em um anel. Alguns deles eram iluminados em uma ordem específica. Os círculos iluminados continuavam em movimento e os participantes deveriam prestar atenção nas suas localizações. Depois, deveriam clicar nos círculos na mesma ordem que eles apareceram.
Grade giratória	Uma grade de 4x4 era apresentada e alguns círculos eram acesos em uma ordem específica. Depois, o painel fazia uma rotação de 90°. Em seguida, os participantes deveriam clicar nos círculos na ordem em que foram acesos.
Cubo	Alguns quadrados de um cubo se acendiam. Os participantes deveriam memorizar a sequência e, em seguida, clicar nos quadrados na mesma ordem que eles acenderam.
Caos	Figuras geométricas apareciam em movimento na tela. Algumas delas se iluminavam em uma ordem específica. Em seguida, os participantes deveriam clicar nelas na mesma ordem.
<i>Verbais</i>	
Ordem numérica	Números apareciam em um painel. Os participantes deveriam lembrar a localização de cada número. Depois, ordená-los em ordem crescente.
Números	Um painel com números de 1 a 9 aparecia e alguns números eram pronunciados. Em seguida, os participantes deveriam digitar os números em ordem inversa.
Oculto	Um painel com números de 1 a 9 aparecia e alguns números eram pronunciados. Em seguida, o painel desaparecia. O participante, então, deveria digitar os números pronunciados em ordem inversa.
Conjunto	Um círculo de pontos é apresentado. Cada ponto do círculo acendia conforme algumas letras eram pronunciadas. Depois, uma letra era apresentada e o participante deveria clicar no ponto que acendeu quando essa letra foi apresentada anteriormente.



#### 4.8 GRUPO CONTROLE

Os participantes do grupo controle também fizeram 30 sessões de um treinamento composto por jogos *on-line* que foram reunidos em uma plataforma. Os jogos que eles deveriam fazer em cada sessão eram sempre os mesmos: tiro ao alvo com tanque, jogo da velha, palitinhos e forca (Tabela 2). Cada sessão durava aproximadamente 35 minutos. Para garantir que eles fizessem os quatro jogos e não ficassem apenas em um, cada jogo foi programado para ser jogado por até 8,75 minutos por sessão. Para completar uma sessão, os 4 jogos deveriam ser concluídos e só eram liberados novamente no próximo dia. Eles não podiam treinar mais de uma vez por dia e foram instruídos a fazer 3 sessões por semana. Eles também fizeram os jogos em casa usando computador próprio. A data e o horário de acesso, assim como os jogos concluídos eram automaticamente registrados em um relatório individual. Antes de iniciarem o treinamento, também receberam instrução para reservar um horário e um ambiente tranquilo para fazer cada sessão, semelhante ao grupo Cogmed. Também recebiam um contato semanal para tirar eventuais dúvidas e mantê-los motivados. As principais diferenças entre os dois grupos foram: 1) o nível de dificuldade dos jogos do grupo controle permaneceu o mesmo do começo ao fim do treinamento. Eram sempre os mesmos jogos que eram reiniciados a cada sessão e eles não eram modulados pelo desempenho dos participantes; 2) esses jogos não foram desenvolvidos para treinar nenhuma função cognitiva específica, como já foi demonstrado anteriormente (83); e 3) os jogos não eram

intensos como as atividades do Cogmed.

**Tabela 2** Descrição dos jogos utilizados no treinamento do grupo controle

<b>Jogos</b>	<b>Descrição</b>
Tiro ao alvo com tanque	Os participantes deveriam acertar no alvo verde para ganhar munição. O vermelho deveria ser evitado. O tanque era movimentado utilizando as setas "esquerda" e "direita" do teclado. A mira era movimentada utilizando as setas "para cima" e "para baixo". Para atirar, deveria utilizar a tecla "espaço" do teclado.
Jogo da velha	O participante jogava contra o computador. Quem fizesse 10 pontos primeiro ganhava. Um 'X' deveria ser clicado na área desejada.
Nin (palitinhos)	O participante e o computador poderiam riscar de 1 a 4 palitos de cada vez. No final, quem ficasse com a bomba perdia. O participante poderia escolher o número de palitos de desejasse riscar, clicando em cima do número ou digitando no teclado.
Forca	Uma forca aparecia na tela e o participante clicava em qualquer letra do teclado até acertar uma palavra ou o jogo terminar.

#### 4.9 AVALIAÇÃO COGNITIVA E QUESTIONÁRIOS

A avaliação cognitiva foi composta pelos seguintes testes: subtestes Dígitos Ordem Direta (DOD) e Dígitos Ordem Inversa (DOI) da Escala de Memória de Wechsler (Wechsler Memory Scale Revised - WMS R), Sequência de Números e letras (SNL) da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - Terceira Edição (*Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS- III*), subteste Histórias da WMS R, Figura Complexa de Rey-Osterrieth (FCR), Figura de Thaylor (FT), Bateria de Avaliação Frontal (*Frontal Assessment Battery - FAB*), Mini Exame do Estado Mental (MEEM), subtestes Cubos e Vocabulário do WAIS- III e teste de Fluência verbal da *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT). Os seguintes questionários e escalas foram utilizados: Escala de Adesão ao Tratamento de Morisky com 4 perguntas (*Morisky Medication*

*Adherence Scale* MMAS-4), questionário de qualidade de vida (*World Health Organization Quality of Life brief* - WHOQOL-BREF), Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale* - PSS-14), Inventário de Ansiedade Beck (*Beck Anxiety Inventory* - BAI) e Inventário de Depressão Beck (*Beck Depression Inventory* - BDI).

No DOD do WMS R, uma sequência de dígitos foi apresentada pelo examinador e o participante teve que a repetir na mesma ordem. Em seguida, uma outra sequência foi apresentada e ele teve que a repetir no sentido inverso - DOI. A pontuação máxima em cada parte do teste é de 14 pontos, e o escore para cada uma delas foi obtido através da soma dos acertos. O DOD foi utilizado para avaliar atenção e o DOI para avaliar a MO (84).

No subteste SNL foi apresentada ao sujeito uma combinação de números e letras. Em seguida, foi solicitado ao examinando que recordasse os números em ordem crescente, assim como as letras em ordem alfabética. Esse teste foi utilizado para avaliar a MO (84). A soma do número de sequências lembradas corretamente corresponde ao escore bruto.

O subteste Histórias da WMS R é composto por duas histórias que são contadas para o participante e em seguida ele deve dizer o que lembra. De 20 - 30 minutos depois é cobrada uma nova recordação das histórias. Esse teste avalia a memória verbal imediata e tardia. A pontuação máxima é de 28 pontos. O escore bruto corresponde à soma do total de termos que o indivíduo lembrou. E foi calculado separadamente para a recordação imediata e tardia, sendo obtidas duas pontuações (84). Algumas versões das Histórias de WMS R são disponibilizadas. Neste trabalho utilizamos as versões A e B. A versão A foi utilizada na primeira avaliação e a B na segunda avaliação. As histórias possuem

exatamente a mesma estrutura, mudando apenas o contexto da história.

A FCR avalia as habilidades de organização visuoespacial, planejamento, desenvolvimento de estratégias e memória. A FCR consiste em uma figura geométrica complexa que os participantes devem copiar com a maior acurácia possível. De 20 a 30 minutos depois, sem aviso prévio, é solicitado ao examinando que redesenhe a figura de memória. Dessa forma, tanto a memória imediata como a tardia também são testadas (84,85). A pontuação máxima em cada reprodução da figura é de 35 pontos, e corresponde à soma do número de estruturas que o indivíduo reproduziu corretamente, conforme instrução contida no manual do teste. A FCR foi utilizada para avaliar a habilidade visuoespacial.

A FT também é uma figura complexa utilizada para avaliar habilidades de organização visuoespacial, planejamento e memória, como a FCR. Porém, possui uma estrutura diferente. Da mesma forma, foi solicitado ao participante que copiasse a figura com a maior acurácia possível. De 20 a 30 minutos depois, sem aviso prévio, foi solicitado que ele reproduzisse o que lembrava da imagem. A pontuação máxima também é de 35 pontos e corresponde à soma do número de estruturas desenhadas corretamente. Foi utilizada na avaliação 2 para avaliar a habilidade visuoespacial (84).

Os testes de fluência verbal avaliam o número de palavras produzidas espontaneamente, de forma oral, em certo período de tempo (1 minuto) e dentro de uma categoria limitada (semântica ou fonológica). Nesse caso, utilizamos a categoria fonológica, na qual o indivíduo teve que falar palavras iniciadas com as letras: F,A,S. Este teste tem sido amplamente utilizado para avaliação de FE e de linguagem, assim como fluência verbal (84). Foi feita a soma do total de

palavras lembradas para cada letra para obtenção do escore bruto.

A FAB é uma bateria de exames cognitivos e comportamentais que avalia as FE. É composta por 6 subtestes: semelhanças (conceituação), fluência lexical (flexibilidade mental), séries motoras (de programação), instruções conflitantes (sensibilidade à interferência), Go/No Go (controle inibitório) e comportamento de prensão (autonomia ambiental) (86). A pontuação máxima nessa bateria é de 18 pontos. A soma dos acertos foi usada como o escore bruto de cada indivíduo.

O MEEM é um teste usado para avaliar a função cognitiva global. Pouco sensível para detectar variações em domínios neuropsicológicos específicos, porém muito sensível em casos graves de deterioração intelectual, como a demência. Esse teste é um *screening* composto por diferentes questões que podem ser agrupadas em sete categorias: orientação, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação, linguagem e praxia construtiva. O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos (87).

No subteste Cubos, figuras de duas cores foram apresentadas ao sujeito e foi solicitado a ele que as replicassem utilizando os cubos. É um instrumento que avalia o alcance da memória de curto prazo através da alça visuoespacial. O teste é composto por uma base quadrada contendo nove blocos idênticos (84). Para cada imagem que o participante reproduziu corretamente com os cubos, dentro do tempo máximo proposto para cada uma, foi contabilizado um ponto. O escore bruto representa a soma desses pontos. O escore bruto foi transformado em escore ponderado a partir das tabelas normativas disponíveis no manual do

### WAIS III.

No subteste Vocabulário, o sujeito teve que dizer o significado de palavras que lhes foram apresentadas. Para cada palavra era possível obter 0, 1 ou 2 pontos conforme a precisão da descrição dada. Essa correção foi feita com base no manual do WAIS III que apresenta uma lista de respostas esperadas e o valor de cada uma delas, sendo possível o máximo de 66 pontos - que foram utilizados como escore bruto. Esse escore foi transformado em escore ponderado com base nas tabelas normativas do manual do WAIS III. A Escala Wechsler de Inteligência é um instrumento utilizado para a avaliação da inteligência e determinação do Quociente de Inteligência (QI) (84). Para tanto, neste trabalho foram utilizados a soma dos escores ponderados do Vocabulário + Cubos para obtenção de um QI estimado.

Para avaliar a adesão ao tratamento foi utilizada uma versão em português do questionário de adesão ao tratamento de Morisky com 4 perguntas (MMAS-4) (88): '1. Alguma vez você se esqueceu de tomar os medicamentos para sua doença?'; '2. Alguma vez você foi descuidado com os horários de tomar os medicamentos?'; '3. Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por se sentir melhor?'; '4. Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por iniciativa própria, após ter se sentido pior?'. O participante deveria responder à cada questão com 'sim' ou 'não'. O escore bruto correspondeu à soma das respostas 'não'. Escore: 0 a 1 = baixa adesão; 2 a 3 = média adesão; 4 = alta adesão.

A qualidade de vida foi avaliada através do WHOQOL-BREF, que é uma versão mais curta derivada do WHOQOL-100. Foi elaborado pelo Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde, devido à necessidade de

praticidade na aplicação, que demandasse pouco tempo e que, ao mesmo tempo, tivesse características psicométricas adequadas. Composto por quatro domínios (Físico, Psicológico, Relações Sociais e Meio-Ambiente), o WHOQOL-BREF possui 26 questões, sendo que 2 são gerais e 24 referem-se às 24 facetas do instrumento original. Cada questão possui um valor numérico correspondente. Quanto maior a pontuação resultante da média, melhor a qualidade de vida (89). Neste estudo foi utilizada a pontuação geral no WHOQOL-BREF.

A PSS-14 possui 14 itens com conotação positiva e negativa do estresse, com opções de resposta que variam de zero a quatro. O participante foi instruído a indicar o quão frequentemente ele tem se sentido de uma determinada maneira, no último mês. O aplicador pôde instruir o participante de que embora algumas questões fossem similares, havia diferenças entre elas e que ele deveria analisar cada uma como uma pergunta separada. O sujeito respondeu o questionário, indicando a alternativa que lhe parecia mais razoável (0 = nunca, 1 = quase nunca, 2 = às vezes, 3 = quase sempre e 4 = sempre). As questões com conotação positiva (4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) tiveram sua soma invertida, da seguinte maneira: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0. As demais questões - negativas - foram somadas diretamente. O total da escala é a soma das pontuações dessas 14 questões e os escores variam de 0 a 56, sendo que quanto maior a pontuação, maior o nível de estresse percebido (90).

O BAI e o BDI são inventários de autorrelato compostos por 21 itens cada para avaliar sintomas de ansiedade e depressão, respectivamente. No BAI os itens são classificados em uma escala de quatro pontos, sendo que uma pontuação igual ou acima de 16 indica ansiedade. No BDI, cada resposta recebe

uma pontuação de zero a três que indica a gravidade dos sintomas e da depressão (Faixa de 0 a 63). A pontuação obtida foi estratificada da seguinte forma: 0 a 10 pontos: sintomas mínimos ou normal; 11 a 19 pontos: sintomas leves; 20 a 30: sintomas moderados e de 31 a 63 sintomas graves de ansiedade. Para o BDI, de 0 a 11 pontos: sintomas mínimos ou normal; 12 a 19 pontos: sintomas leves; 20 a 35 pontos: sintomas moderados e de 36 a 63 pontos: sintomas graves (91,92).

O déficit em FE foi definido a partir da pontuação bruta nos testes DOD, DOI do WMS R e teste de fluência verbal da COWAT aplicados na avaliação inicial. Tabelas normativas desses testes (93,94), contendo a média e o DP da pontuação de indivíduos saudáveis da mesma faixa etária e escolaridade, foram utilizadas para calcular um Z-score para cada sujeito. O Z-score foi calculado subtraindo a média das tabelas normativas da pontuação bruta do sujeito no mesmo teste e dividindo esse valor pelo DP das tabelas normativas. Esse cálculo foi feito para cada um dos três testes e o indivíduo com -1 DP abaixo da média em, pelo menos, um desses testes foi classificado com déficit em FE e incluído no estudo.

Para padronizar a comparação dos testes cognitivos, um Z-score foi calculado para cada teste subtraindo a pontuação do teste do participante da pontuação média da amostra e dividindo a diferença pelo desvio padrão (DP) da amostra. Sendo assim, um Z-score de -1 representa um desempenho cognitivo que está -1 DP abaixo da pontuação média da amostra para cada teste (95,96). A partir disso, um Z-score composto da MO foi calculado pela média dos Z-scores do DOI e SNL e, em seguida, essa média foi padronizada subtraindo do Z-score composto de cada participante a média da amostra e dividindo a



diferença pelo DP (95). O mesmo foi feito para as duas partes das Histórias - WMS R para compor o Z-score de memória verbal, e para as duas partes da Figura de Rey ou Figura de Thaylor para compor o Z-score de habilidade visuoespacial. Os Z-scores do DOD, fluência verbal e FAB foram utilizados para o Z-score composto de FE.

#### **4.10 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA**

A coleta dos dados hemodinâmicos foi realizada no laboratório do setor de pesquisa clínica da Unidade de Hipertensão. Os participantes foram orientados a não consumir café, álcool e substâncias similares em quantidades acima do normal um dia antes da avaliação. As variáveis hemodinâmicas (pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica) foram avaliadas batimento a batimento por monitor de pressão Finometer<sup>®</sup> (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holland). Por meio de um sistema de fotopletagem digital o programa fornece curvas de pressão arterial a partir da pulsação da artéria digital e, através de um programa (Software BeatScope), obtém-se os dados de PAS, PASD, frequência cardíaca (FC), débito cardíaco e resistência vascular como uma média referente a um período de aproximadamente 10 minutos de registro. O registro foi feito com o voluntário em decúbito dorsal horizontal (97). Além do registro da pressão pelo finometer, a pressão também foi aferida com o monitor de pressão arterial automático OMRON (*automatic blood pressure monitor model HEM-705CPINT*) apenas para confirmação dos dados obtidos pelo finometer.

## 4.11 EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames de ressonância magnética (RM) foram feitos, pré e pós intervenção, no InRad - HCFMUSP. Para aquisição das imagens foi utilizado um aparelho de RM da série Achieva 3.0 T - Philips (Eindhoven, Holanda) equipado com um gradiente Quasar Dual de até 80mT/m. Todas as imagens foram obtidas utilizando uma bobina de crânio de 32 canais. Todos os participantes passaram por aquisições de sequências estruturais e funcionais, sendo a duração do exame de 40 minutos.

### 4.11.1 Imagens estruturais

Imagens em 3D SENSE ponderadas em T1 (parâmetros: tempo de repetição / tempo de eco de 7,0 / 3,2 ms, ângulo de rotação 8 °, sentido 1,5, com campo de visão de 240 x 240, matriz 240 x 240, 180 cortes de 1 mm cada, sem lacuna, voxel tamanho de 1 mm<sup>3</sup>, e tempo de aquisição 6,01 min) foram adquiridas para análise morfométrica do cérebro.

Imagens FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*) foram coletadas (parâmetros: TR / TE de 11000/130 ms, tempo de inversão de 2800 ms, FOV 230 x 183, matriz 356 x 210 e 28 cortes de 4,5 mm cada com intervalo (*gap*) de 0,5 mm) para identificação de eventuais achados. Todas as imagens foram inspecionadas visualmente por um neurorradiologista credenciado.

Esses dados morfométricos foram utilizados na primeira publicação com

dados relacionados a este estudo (Anexo II).

#### **4.11.2 Imagens funcionais**

As imagens funcionais com contraste BOLD foram obtidas através de uma sequência ponderada em T2 gradiente de ecos, imagem ecoplanar (EPI), com aquisição de imagens do cérebro todo, de acordo com os seguintes parâmetros: TR de 2500 ms; TE de 30 ms; espessura de 3 mm; FOV 240x240; Matriz de reconstrução: 80x80, com 42 fatias e *gap* de 0.30 mm. A RMf foi realizada com um paradigma de MO, sendo adquirido um número total de 300 volumes por sujeito em aproximadamente 12000 ms de duração do paradigma.

#### **4.11.3 Instrumentos para estímulos e aquisição dos dados comportamentais**

Todo o material utilizado durante o exame pertence ao setor de pesquisa do InRad - HCFMUSP e é apropriado para o uso na RM; ou seja, não interfere na qualidade das imagens e está em conformidade com as orientações de segurança. Os instrumentos utilizados são conectados em um painel de penetração que liga o equipamento de RM à sala de instrumentação conforme a descrição que se segue:

- **Trigger:** aparelho que sincroniza a aquisição de RMf e a apresentação dos estímulos (Zurc & Zurc, São Paulo - SP). Esse aparelho reconhece o pulso de RM e envia outro pulso para o computador que é utilizado para a

apresentação do paradigma. Os estímulos são programados para responder a esse pulso, assim a apresentação é toda sincronizada com os parâmetros da RMf.

- Sistema de resposta: um controle com três botões numerados e com cores diferentes (1- vermelho, 2- verde e 3- azul) é disponibilizado ao paciente para registro das respostas.
- Projetor de vídeo Multimídia Dell (Estados Unidos), modelo de 2400 mp.
- Tela de projeção de acrílico posicionada perpendicularmente à maca do aparelho para refletir as imagens transmitidas pelo projetor.
- Espelho refletor acoplado à bobina de crânio, que serviu para a visualização dos estímulos apresentados na tela de projeção, visto que o paciente se encontrava na posição decúbito dorsal.

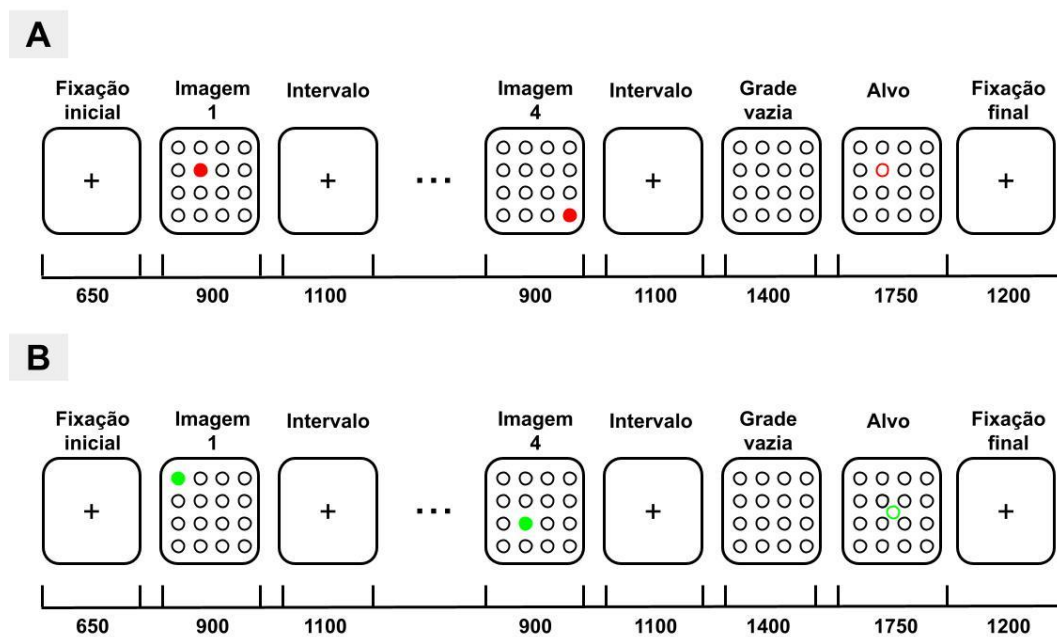
#### **4.11.4 Paradigma de MO**

O paradigma foi desenhado em bloco com base em uma tarefa de MO com duas condições, *Low* e *High*, nas quais os sujeitos deveriam memorizar 4 ou 6 localizações, respectivamente (63,79). Os estímulos foram programados e apresentados utilizando o software E-prime versão 1.2. Para sincronizá-los com o pulso da RM foi utilizado o equipamento trigger (Zurc & Zurc).

Cada condição do paradigma foi composta por blocos com sequências de tarefa ativa e sequências controle. Na sequência de tarefa ativa da condição *Low* (Figura 2 A), o participante era exposto a uma sequência de 4 imagens contendo diferentes localizações de uma bolinha vermelha em uma grade de 4x4. Essa sequência era precedida pela exposição da imagem de uma cruz por 650 ms

(fixação inicial). Cada imagem foi exposta por 900 ms, e o intervalo entre elas foi marcado pela exposição de uma cruz por 1100 ms. Ao final da sequência de 4 imagens, foi exibida uma grade vazia por 1400 ms e, em seguida, aparecia a imagem de uma grade contendo uma bolinha vermelha vazia em determinada localização (alvo). Nesse momento, o sujeito respondia, através do controle que ele portava, se aquela localização da imagem alvo havia aparecido (botão 1: sim ou botão 2: não) na sequência de imagens anteriores. O final de uma sequência era marcado pela exposição da imagem de uma cruz por 200 ms (fixação final), somando um tempo total de 12000 ms por sequência (Figura 2 A). O número de imagens, a estrutura e a duração da sequência controle da condição *Low* (Figura 2 B) foi exatamente a mesma da sequência de tarefa ativa, com a diferença de que a bolinha das imagens era verde e os sujeitos foram previamente instruídos a não as memorizar. Deveriam apenas ficar olhando para a tela enquanto elas eram expostas. A imagem alvo, nesse caso, era uma imagem fixa de uma bolinha verde vazia no centro da grade, e o sujeito foi instruído para apertar qualquer botão do controle (botão 1: sim ou botão 2: não) quando ela aparecesse (Figura 2 B). Tanto a sequência de tarefa ativa como a sequência controle da condição *High* foram semelhantes em estrutura e duração às descritas para a condição *Low*, com as seguintes exceções: 1) cada sequência possuía 6 imagens de localizações, ao invés de 4; 2) o intervalo entre uma imagem e outra era de 500 ms, menor que na condição *Low*; e 3) o tempo de exposição da grade

vazia era de 1000 ms. Os demais tempos eram semelhantes.



**Figura 2** Sequência ativa (A) e controle (B) da condição *Low* do paradigma de memória operacional

Um bloco de tarefa ativa ou controle continha 3 repetições da sequência de tarefa ativa ou sequência controle, respectivamente, somando um total de 36000 ms por bloco. Em um experimento, foram apresentados 5 blocos de tarefas ativa e 5 blocos controle para cada condição. Totalizando 360000 ms (6 min) por condição e 720000 ms totais (12 min). Em cada bloco, era possível obter um máximo de 3 respostas válidas (registradas no período de exposição das imagens alvo) e um máximo de 15 respostas válidas por condição durante o tempo total do experimento. O tempo em ms para cada resposta válida também foi registrado. O número total de acertos e o tempo médio das respostas válidas de cada sujeito por condição foi utilizado para as comparações entre os grupos.

As localizações das bolinhas que apareciam nas imagens, assim como a

ordem em que os blocos foram apresentados, foram randomizadas. Duas sequências de apresentação dos blocos foram utilizadas no estudo. O sujeito que fazia a sequência 1 na primeira avaliação, fazia a sequência 2 na segunda avaliação e vice-versa.

#### 4.11.5 Análise dos dados de RMf

As imagens de RMf foram processadas e analisadas usando o programa estatístico FEAT (FMRI *Expert Analysis Tool*), versão 6.0, que é parte do software FSL (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)).

O pré-processamento e análise das imagens individuais (*First level analysis*) seguiram as seguintes etapas: correção de movimento com a ferramenta McFLIRT (*Motion correction using FMRIB's Linear Registration Tool*), seleção da orientação de aquisição (ântero-posterior) no sentido *regular up*, filtro temporal passa-alto (*High pass filter*) de 75 s, filtro espacial de 5 mm e modulação de contrastes para gerar mapas de ativação nas condições *Low*, *High*, *Low > High* e *High > Low*.

A análise de grupo (*High level analysis*) foi realizada com as imagens individuais processadas e registradas no *template* MNI (*Montreal Neurological Institute*) 152 utilizando a ferramenta FMRIB's *Linear Image Registration Tool* – FLIRT. Foi feita a modulação de contrastes para gerar mapas de ativação nas condições *Low*, *High*, *Low > High* e *High > Low*. Para cada contraste, foram gerados mapas de ativação com as comparações entre os grupos (Cogmed vs controle). Nas comparações, foi considerada a ativação em cada grupo. Essa ativação é representada pelo sinal BOLD gerado em resposta ao estímulo da

tarefa ativa em relação à tarefa controle do paradigma de MO. Os voxels (*clusters*) ativos acima do limiar de Z-score = 2.3 foram considerados significativos com nível de significância de  $p < 0,05$  (98).

#### **4.11.6 Análise por região de interesse**

A localização e escolha das ROIs (*Region of Interest* - ROI) foi baseada em um estudo prévio que utilizou o mesmo paradigma de MO que usamos nesse estudo e o treinamento Cogmed (79). As 8 ROIs criadas representam áreas que estão envolvidas com o desempenho da memória, MO, FE e atenção: giro parietal inferior direito, giro frontal inferior direito, cíngulo anterior, hipocampo esquerdo e direito, giro lingual, giro lingual direito e giro temporal superior direito (Tabela 3).

As ROIs foram determinadas a partir de coordenadas anatômicas extraídas do artigo e subsequentemente criadas em um espaço anatômico padrão (MNI152\_2mm\_brain\_nii) com 5 mm de diâmetro. Através da ferramenta *featquery* do software FSL, foi extraído o beta do sinal BOLD de cada ROI. Esse valor do beta foi utilizado para as comparações entre os grupos.

As áreas cerebrais identificadas nos mapas das ativações foram representadas com base no sistema de coordenadas MNI. E todas as ilustrações com os mapas de ativações foram construídas com o software MRICroGL (versão 1.2.20201102).



**Tabela 3** Coordenadas usadas para a criação das regiões de interesse

<b>Região cerebral</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>
Giro frontal inferior D	36	18	- 18
Giro parietal inferior D	62	- 32	28
Giro temporal superior D	44	- 36	8
Giro cíngulo anterior D/E	0	0	32
Giro lingual D	8	- 80	- 2
Giro lingual D/E	10	- 74	0
Hipocampo D	24	- 12	- 20
Hipocampo E	24	- 12	- 20

D: Direito; E: Esquerdo.

#### **4.12 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA**

Considerando o artigo de Brehmer *et al.* (2012) para o cálculo do tamanho da amostra, e uma diferença entre o *baseline* e o pós intervenção com Cogmed de 1.69 pontos em um teste de MO (o DOI), com desvio padrão de 1.66, foi calculado o número de 16 participantes para cada grupo. Por fim, considerando a possibilidade de haver desistências dos pacientes e problemas ao longo da aquisição dos dados, calculamos um tamanho de 20 participantes para cada grupo. O nível de significância estatística foi de 95% e 80% de poder estatístico.

#### **4.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto à distribuição normal com o teste de Shapiro-Wilk e foram apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão (DP). Caso não apresentassem distribuição normal, foram descritas como

mediana e intervalo interquartil (IIQ) ou mediana e mínimo e máximo (min – máx). A associação das variáveis categóricas com os grupos foi avaliada com o teste qui-quadrado e descritas como frequências absolutas (n) e relativas (%).

Para a comparação dos grupos no basal e após o treinamento foi utilizado o teste T de Student para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney para amostras sem distribuição normal. Os Z-scores compostos, o número de acertos e o tempo de resposta em ms do paradigma de MO e a pontuação bruta no BAI, BDI, WHOQOL-BREF, PSS-14 e MMAS-4 foram utilizados como variáveis dependentes. Os deltas dessas variáveis foram calculados subtraindo a pontuação do basal da pontuação do pós-treino e também foram utilizados como variáveis dependentes.

O modelo de equações de estimativas generalizadas (*Generalized Estimating Equations* - GEE) do pacote geepack do software R (99) foi utilizado para a análise longitudinal dos betas de ativação (representada pelo sinal BOLD) das ROIs. As médias dos betas de ativação dos grupos foram consideradas ao longo do tempo (do basal para o pós-treino), e o aumento ou a redução da ativação do grupo Cogmed foram considerados em relação ao grupo controle.

Para comparação dos índices de desempenho do treinamento Cogmed, foi utilizado o teste T de Student para amostras pareadas ou teste de Wilcoxon.

Todos os dados foram avaliados com o software R (versão 4.0.0) e os valores de  $p < 0,05$  foram considerados como estatisticamente significantes.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 DADOS GERAIS

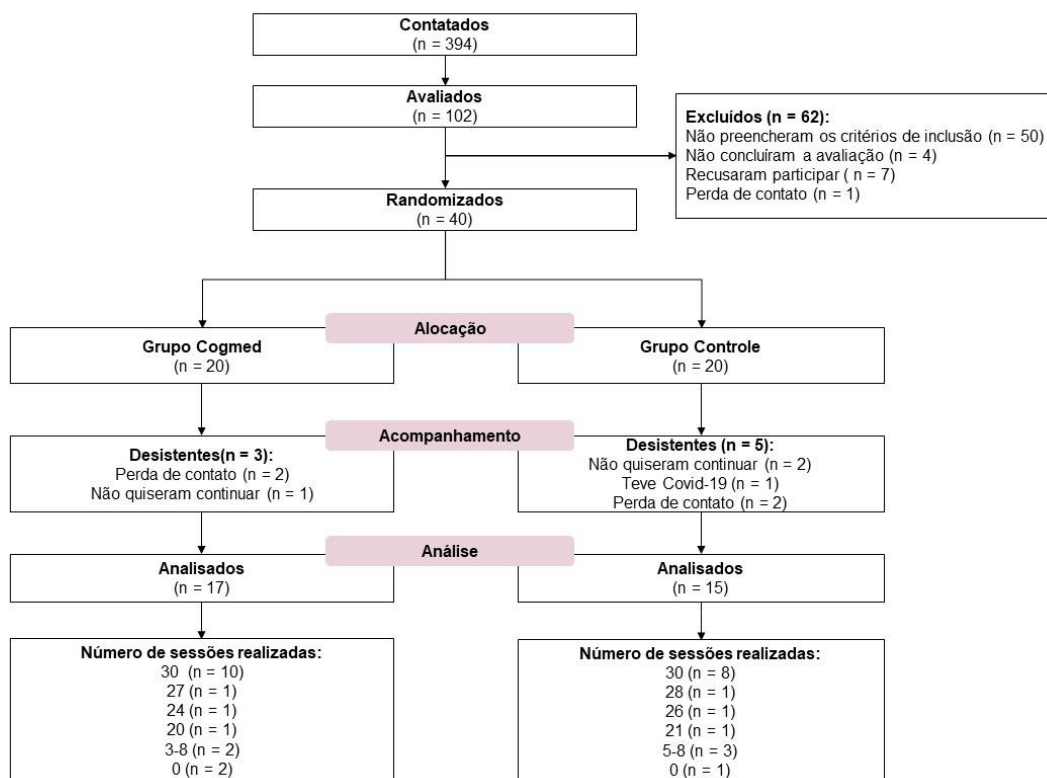
O fluxograma com os detalhes da seleção dos participantes foi apresentado na Figura 3. Entre setembro de 2016 e dezembro de 2019, 394 pacientes que estavam nos registros de acompanhamento do ambulatório da unidade de hipertensão do Incor-HCFMUSP foram contatados por telefone, receberam uma explicação breve sobre a pesquisa e foram convidados para participar de uma avaliação presencial. Dos 102 participantes que aceitaram participar da avaliação, 50 não preencheram os critérios de inclusão, 4 não completaram a avaliação, 7 recusaram participar do estudo e 1 não atendeu mais às ligações. Dos 40 participantes que preencheram os critérios de elegibilidade, 20 foram randomizados para o grupo de treinamento adaptativo com o Cogmed, e 20 para um grupo controle que fez um treinamento baseado em jogos não adaptativos.

Dos 20 participantes do grupo Cogmed, 3 desistiram de participar do estudo após a randomização. Desses 3, 2 deixaram de atender aos nossos telefonemas e mensagens e 1 participante não quis permanecer no protocolo por falta de tempo. Dos 20 participantes do grupo controle, 5 desistiram de participar após a randomização. Desses 5, 2 não quiseram continuar no estudo e alegaram falta de tempo, 1 participante teve covid-19 durante o período em que fazia o treinamento e precisou sair do estudo, e os outros 2 participantes deixaram de atender às nossas ligações ou responder às nossas mensagens. Sendo assim, foram incluídos na análise 17 participantes do grupo Cogmed e 15 do grupo controle. As primeiras análises foram por intenção de tratar, ou seja, incluímos

na análise final todos os participantes que permaneceram no estudo e que fizeram a avaliação final, mesmo que não tenham feito o treinamento completo. O número de sessões que foram concluídas pelos sujeitos em cada grupo também está descrito na Figura 3.

A duração média geral do treinamento foi de  $15.8 \pm 7.8$  semanas. A duração média do treinamento no grupo Cogmed foi de  $18 \pm 8.5$  semanas e no grupo controle de  $13.4 \pm 6.4$  semanas. O intervalo médio geral entre o último dia de treinamento e a avaliação final e o exame final de RMf foi de  $13.1 \pm 20.5$  e  $14.9 \pm 19.5$  semanas, respectivamente. No grupo Cogmed, esse intervalo foi de  $12.1 \pm 19.6$  e  $14.3 \pm 20.8$  semanas, e no grupo controle de  $14 \pm 22.3$  e  $15.6 \pm 18.7$  semanas, respectivamente.

As frequências absolutas e relativas do número de participantes com déficit em FE nos testes utilizados para a seleção na avaliação inicial estão descritas na Tabela 4.



**Figura 3** Fluxograma do estudo

**Tabela 4** Classificação de déficit em função executiva

Déficit	Cogmed (n= 17)	Controle (n=15)
Só no DOD, n (%)	1(5.9)	3(20)
Só no DOI, n (%)	3(17.6)	2(13.3)
Só no teste de fluência verbal, n (%)	0(0)	0(0)
Nos três testes, n (%)	5(29.4)	2(13.3)
Em, pelo menos, dois testes, n (%)	8(47.1)	8(53.3)

DOD e DOI - WMS R: Dígitos Ordem Direta e Dígitos Ordem Inversa da Escala de Memória de Wechsler (Wechsler Memory Scale Revised - WMS R); FAS: teste de fluência verbal.

### 5.1.1 Caracterização basal da amostra

As características sociodemográficas e clínicas dos participantes do estudo por grupo estão descritas na Tabela 5. Na análise de comparação dos grupos, nenhuma diferença significativa foi encontrada para a idade, sexo, anos de escolaridade e renda familiar mensal. Com relação aos aspectos clínicos, os grupos foram semelhantes quanto ao IMC, PAS média, PAD média, FC média, números de medicamentos utilizados para tratamento e tempo de HA desde o diagnóstico (Cogmed:  $19.9 \pm 9.3$  anos, Controle:  $17.2 \pm 13.3$  anos,  $p = 0.51$ ). A classe de drogas anti-hipertensivas mais prescrita e sem diferença entre os grupos foi a dos diuréticos (Cogmed: 82.4%, Controle: 60.0%,  $p = 0.31$ ). Por outro lado, houve uma diferença significativa entre os grupos para o uso de tabaco ( $p = 0.03$ ) (Tabela 5).

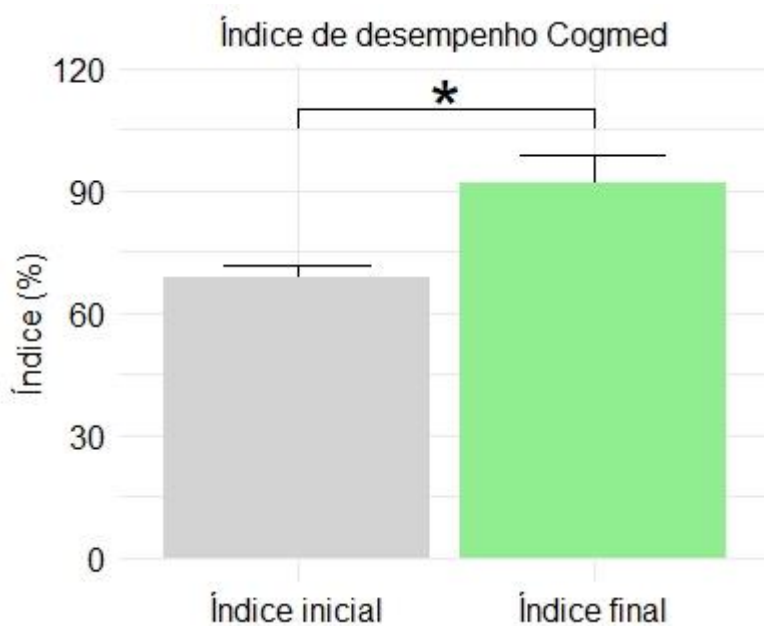
**Tabela 5** Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra

<b>Variáveis</b>	<b>Cogmed (n=17)</b>	<b>Controle (n=15)</b>	<b>P</b>
Idade (anos), média (DP)	55.2 (9.1)	59.8(9.0)	0.16
Feminino, n (%)	13 (76.5)	11 (73.3)	1.00
Raça, n (%)			0.22
Branco	6 (35.3)	9 (60)	
Negro	4 (23.5)	3 (20)	
Pardo	7 (41.2)	2 (13.3)	
Outros	0 (0)	1 (6.7)	
Escolaridade (anos), mediana (min-máx)	12(4-18)	12(7-16)	0.78
QI estimado	95.4(7.29)	95.7(7.94)	0.88
Renda mensal*, mediana (min-máx)	5(2-8)	5(2.6 - 20)	0.20
Diabetes, n (%)	1 (5.9)	2 (13.3)	0.91
Dislipidemia, n (%)	5 (29.4)	9 (60)	0.17
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), média ± DP	30.7±7.7	30.7±3.9	0.99
Tabagismo, n (%)			0.03
Nunca	15 (88.2)	7 (46.7)	
Atualmente	0 (0)	2 (13.3)	
Prévio	2 (11.8)	6 (40)	
Número de medicamentos, mediana (min-máx)	4(1-7)	5(2-8)	0.47
PAS média (mmHg), mediana (min-máx)	139(111-210)	136(118-167)	0.95
PAD média (mmHg), média (DP)	74.6(9.7)	73.1(7.3)	0.64
FC média (bpm), média (DP)	68.9 (9.6)	62.3(9.9)	0.07
Tempo de Hipertensão (anos), média (DP)	19.9 (9.3)	17.2(13.3)	0.51
Medicamentos mais usados, n (%)			
ARAs	11 (64.7)	6 (40.0)	0.30
Inibidores da ECA	5 (29.4)	7 (46.7)	0.52
Diuréticos	14 (82.4)	9 (60.0)	0.31
Bloq. Ca ++	7 (41.2)	7 (46.7)	1.00
BB	8 (47.1)	8 (53.3)	1.00
Outros	9 (52.9)	11 (73.3)	0.41

\*Renda em salários mínimos. QI: quociente de inteligência; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; ECA: enzima conversora de angiotensina; ARAs: antagonistas dos receptores de angiotensina; BB: beta bloqueadores; Bloq. Ca ++: bloqueadores dos canais de cálcio.

### 5.1.2 Índice de desempenho Cogmed

Os índices de desempenho inicial e final de cada sujeito do grupo Cogmed foram disponibilizados automaticamente pelo programa no final do período de treinamento. Na análise de comparação desses índices, o grupo Cogmed apresentou um índice de desempenho final significativamente maior que o índice de desempenho inicial ( $p = 0.001$ ) (Figura 4).



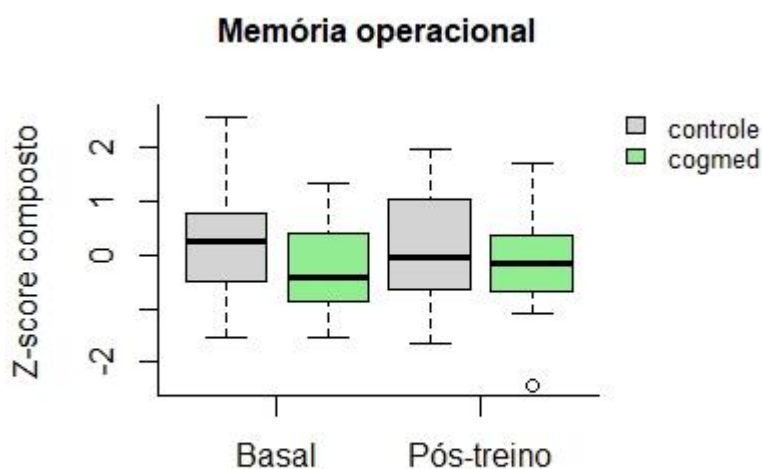
**Figura 4** Comparação entre os índices de desempenho do Cogmed



## 5.2 DESFECHO PRIMÁRIO

A comparação do desempenho cognitivo (desfechos primário e secundários) no basal e pós-treino está descrita na Tabela 6. Após a intervenção, não houve diferença significativa entre os grupos para média  $\pm$  DP do Z-score composto da MO (Cogmed:  $-0.1 \pm 0.97$ , controle:  $0.11 \pm 1.05$ ,  $p = 0.55$ ) (Figura 5). No basal, também não houve diferença significativa no desempenho dessa função entre os grupos (Tabela 6).

Os deltas do Z-score composto da MO e demais desfechos cognitivos foram descritos na Tabela 7. Considerando a diferença entre o basal e o pós-treino, a média do delta do Z-score composto do grupo Cogmed foi positivo e maior que o do grupo controle. No entanto, na análise de comparação não houve diferença significativa entre os grupos (Cogmed:  $0.34 \pm 0.87$ , controle:  $-0.20 \pm 0.84$ ,  $p = 0.08$ ).



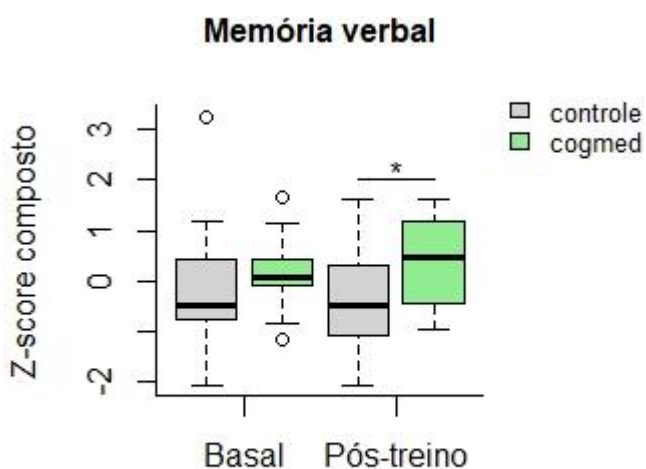
**Figura 5** Desempenho da memória operacional entre os grupos

## 5.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

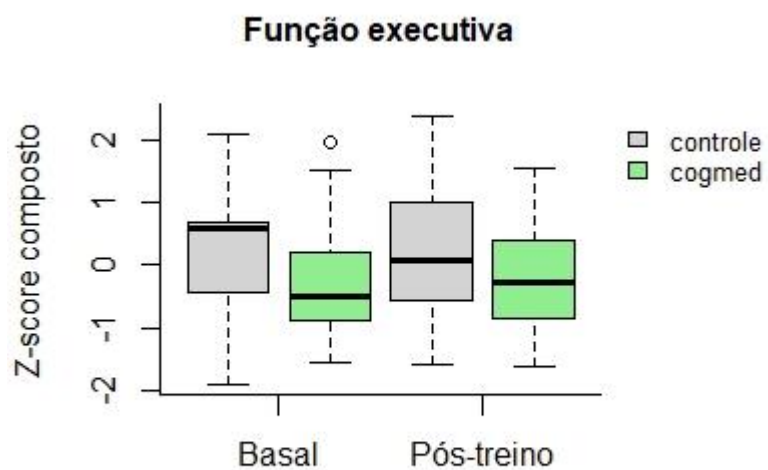
### 5.3.1 Desempenho cognitivo

O desempenho cognitivo nos domínios de memória verbal, FE, habilidade visuoespacial e cognição global está descrito na Tabela 6. Na análise de comparação, o desempenho da memória verbal foi melhor no grupo Cogmed em relação ao grupo controle após a intervenção (cogmed:  $0.37 \pm 0.84$ , controle:  $-0.40 \pm 1.03$ ,  $p = 0.03$ ) (Figura 6). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos para os domínios de FE (Figura 7), habilidade visuoespacial (Figura 8) e cognição global (Figura 9). No basal, o desempenho dos grupos foi semelhante e sem diferença significativa para nenhum dos domínios cognitivos avaliados.

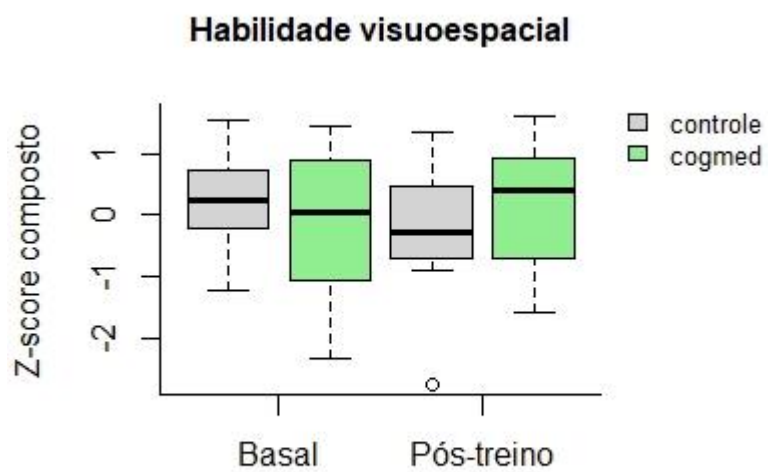
Na análise de comparação dos deltas (Tabela 7), também não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos domínios cognitivos.



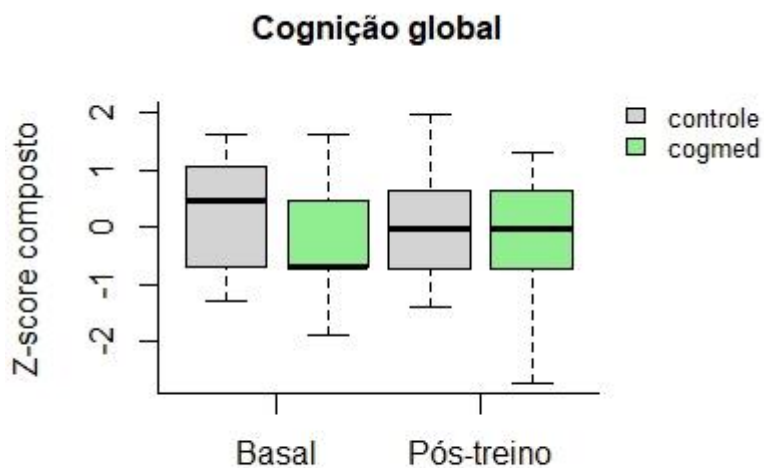
**Figura 6** Desempenho da memória verbal entre os grupos. \* $p=0.03$ .



**Figura 7** Desempenho da função executiva entre os grupos



**Figura 8** Desempenho da habilidade visuoespacial entre os grupos



**Figura 9** Desempenho da cognição global entre os grupos

**Tabela 6** Comparação do desempenho cognitivo

Z-score composto	Basal			Pós-Treino		
	Cogmed (n = 17)	Controle (n = 15)	<i>P</i>	Cogmed (n = 17)	Controle (n = 15)	<i>P</i>
<i>Desfecho primário</i>						
Memória Operacional	-0.29±0.82	0.31±1.10	0.09	-0.1±0.97	0.11±1.05	0.55
<i>Desfechos secundários</i>						
Memória Verbal	0.13±0.65	-0.15±1.30	0.45	0.37±0.84	-0.40±1.03	0.03
Habilidade Visuoespacial	-0.16±1.18	0.18±0.75	0.36	0.15±0.97	-0.17±1.04	0.37
Funções Executivas	-0.22±1.04	0.25±0.92	0.19	-0.18±0.92	0.21±1.08	0.28
Cognição global	-0.71(1.18)	0.46(1.77)	0.16	-0.08±1.11	0.09±0.89	0.63

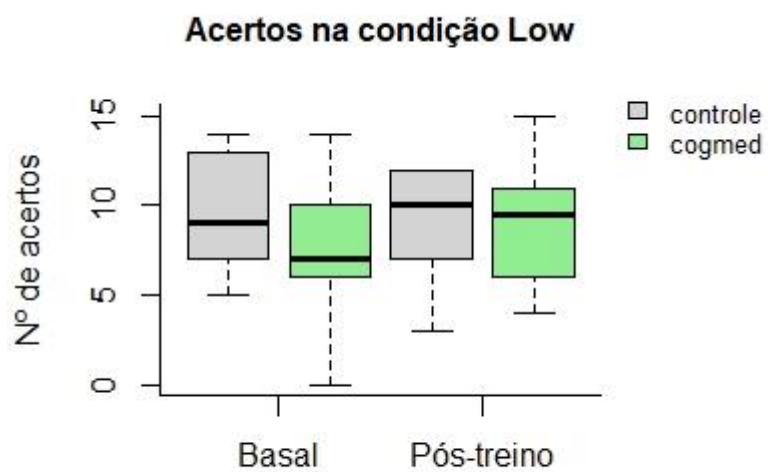
**Tabela 7** Comparação dos deltas dos domínios cognitivos

Z-score composto	Cogmed (n = 17)	Controle (n = 15)	P
<i>Desfecho primário</i>			
Memória Operacional	0.34±0.87	-0.20±0.84	0.09
<i>Desfechos secundários</i>			
Memória verbal	0.16±0.87	-0.25±1.17	0.28
Funções executivas	0.03±0.75	-0.04±0.68	0.77
Habilidade visuoespacial	0.16(0.93)	-0.18(0.51)	0.05
Cognição global	0.15±1.07	-0.17±1.15	0.42

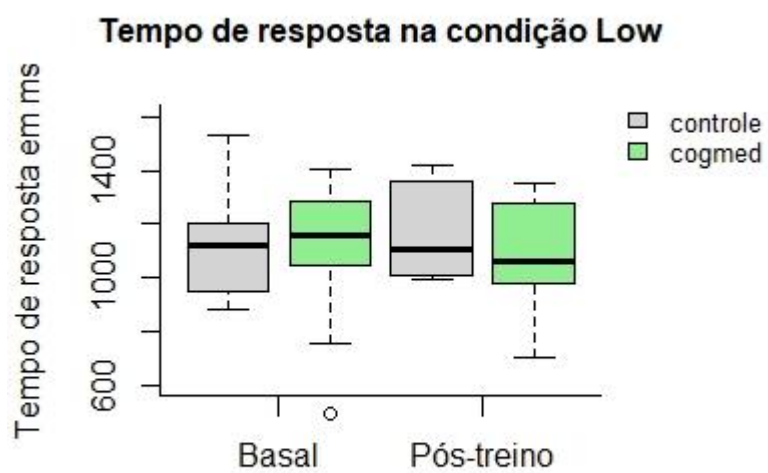
### 5.3.2 Dados comportamentais do exame de RMf

A análise comportamental do desempenho no paradigma de MO foi feita durante o exame de RMf. O desempenho foi considerado em termos de número de acertos nas tentativas válidas e tempo de reação das respostas em ms na condição fácil (*Low*) e na condição difícil (*High*).

Na condição *Low*, em que os participantes deveriam memorizar 4 localizações, após a intervenção a média  $\pm$  DP do número de acertos do grupo Cogmed foi de  $9 \pm 3.16$  e do grupo controle de  $9.3 \pm 2.95$  ( $p = 0.81$ ) (Figura 10). A mediana (IIQ) do tempo de resposta em ms do grupo Cogmed foi de 1061(265) e do controle de 1109(318) ( $p = 0.52$ ) (Figura 11). No basal, também não houve diferença significativa entre os grupos para a média  $\pm$  DP do número de acertos (cogmed:  $7.73 \pm 4.13$ , controle:  $9.3 \pm 3.16$ ,  $p = 0.32$ ) (Figura 10) e do tempo de resposta em ms (cogmed:  $1110 \pm 248$ , controle:  $1132 \pm 215$ ,  $p = 0.82$ ) (Figura 11).



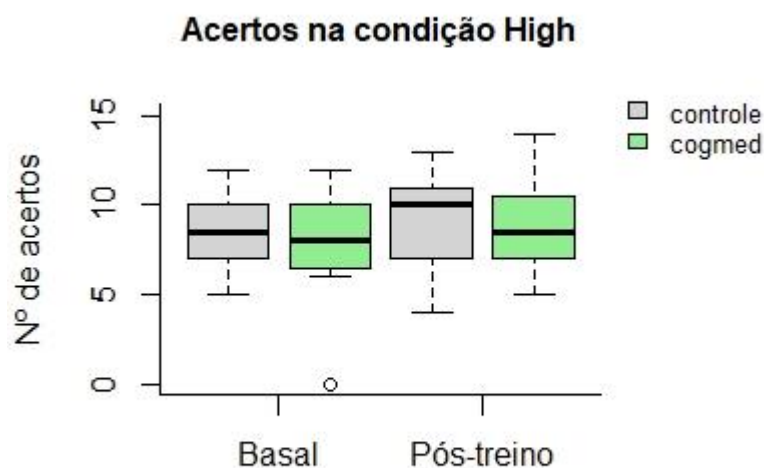
**Figura 10** Número de acertos na condição *Low* do paradigma de MO



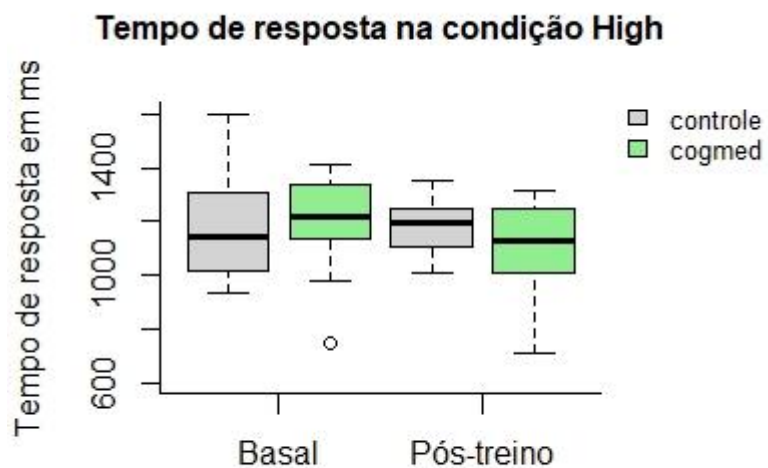
**Figura 11** Tempo de resposta em ms na condição *Low* do paradigma de MO

Na condição *High*, em que os participantes deveriam memorizar 6 localizações, após a intervenção, também não houve diferença significativa entre os grupos quanto à média  $\pm$  DP do número de acertos (Cogmed:  $8.69 \pm 2.44$ , controle:  $9.2 \pm 2.78$ ,  $p = 0.62$ ) (Figura 12) e tempo de resposta em ms (Cogmed:  $1096 \pm 175$ , controle:  $1183 \pm 108$ ,  $p = 0.17$ ) (Figura 13). No basal, também não houve diferença significativa entre os grupos quanto à mediana (IIQ) do número de acertos (Cogmed:  $8(3.5)$ , controle:  $8.5(2.5)$ ,  $p = 0.72$ ) (Figura 12) e média  $\pm$  DP do tempo de resposta em ms (Cogmed:  $1189 \pm 176$ , controle:  $1187 \pm 199$ ,  $p = 0.97$ ) (Figura 13).

Os resultados da análise de comparação dos deltas dos acertos e tempo de resposta em ms por grupo e condição do paradigma de MO estão descritos na Tabela 8. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de acertos ou tempo de resposta em ms em nenhuma das duas condições do paradigma de MO.



**Figura 12** Número de acertos na condição *High* do paradigma de MO



**Figura 13** Tempo de resposta em ms na condição *High* do paradigma de MO

**Tabela 8** Deltas dos acertos e tempos de resposta em ms nas condições do paradigma de memória operacional

	<b>Cogmed (n = 16)</b>	<b>Controle (n = 10)</b>	<b>P</b>
<i>Low</i>			
Acertos	0±2.31	1.53±3.70	0.26
Tempo de resposta em ms	-18.2±153	1.24±174	0.77
<i>High</i>			
Acertos	0.5(4)	0(3.5)	1.00
Tempo de resposta em ms	-4.07±205	-67.3±227	0.50



### 5.3.3 Imagens de RM estruturais

As imagens estruturais de RM obtidas na avaliação inicial e na avaliação final foram avaliadas por neurorradiologistas do InRad-HCFMUSP e não foi encontrada nenhuma anormalidade em ambos os grupos.

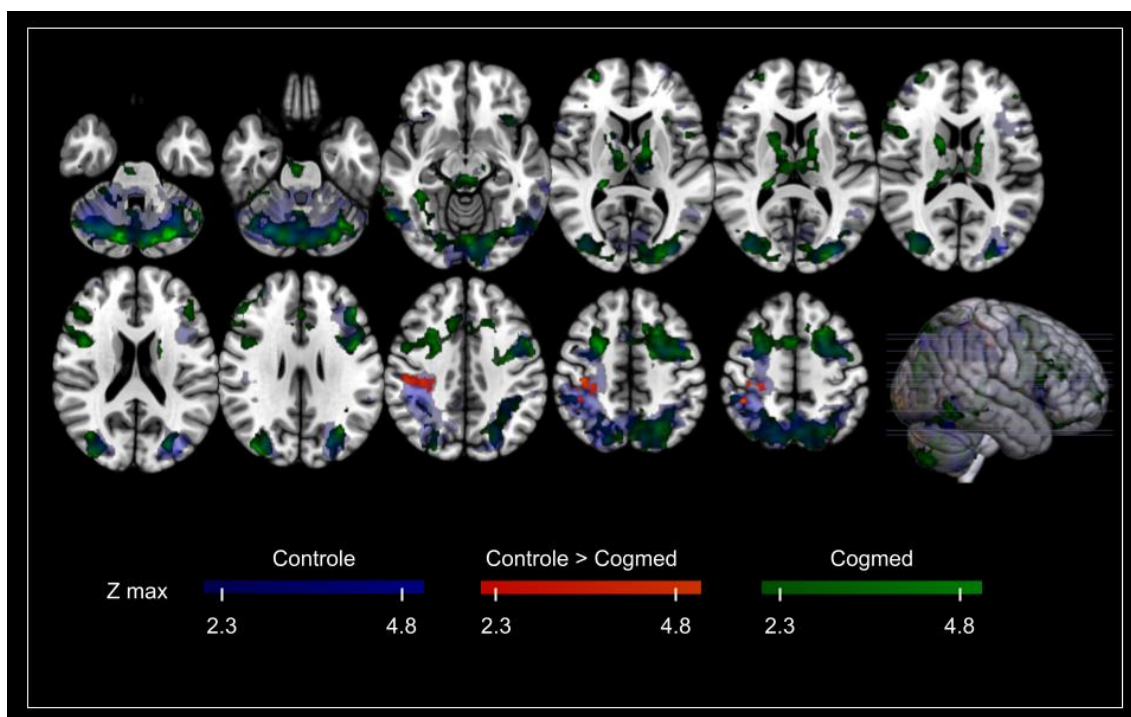
### 5.3.4 Resultados das imagens de RMf

Os resultados de RMf foram analisados em duas etapas de acordo com o paradigma de MO: na primeira etapa foi considerado um mapa de ativação para cada condição e contraste (*Low*; *High*; *Low > High* e *High > Low*). Em cada condição e contraste, a tarefa ativa (memorização das localizações) foi considerada em relação à tarefa controle para as comparações entre os grupos. Em uma segunda etapa, foi realizada uma comparação entre os grupos com base em uma análise por ROI.

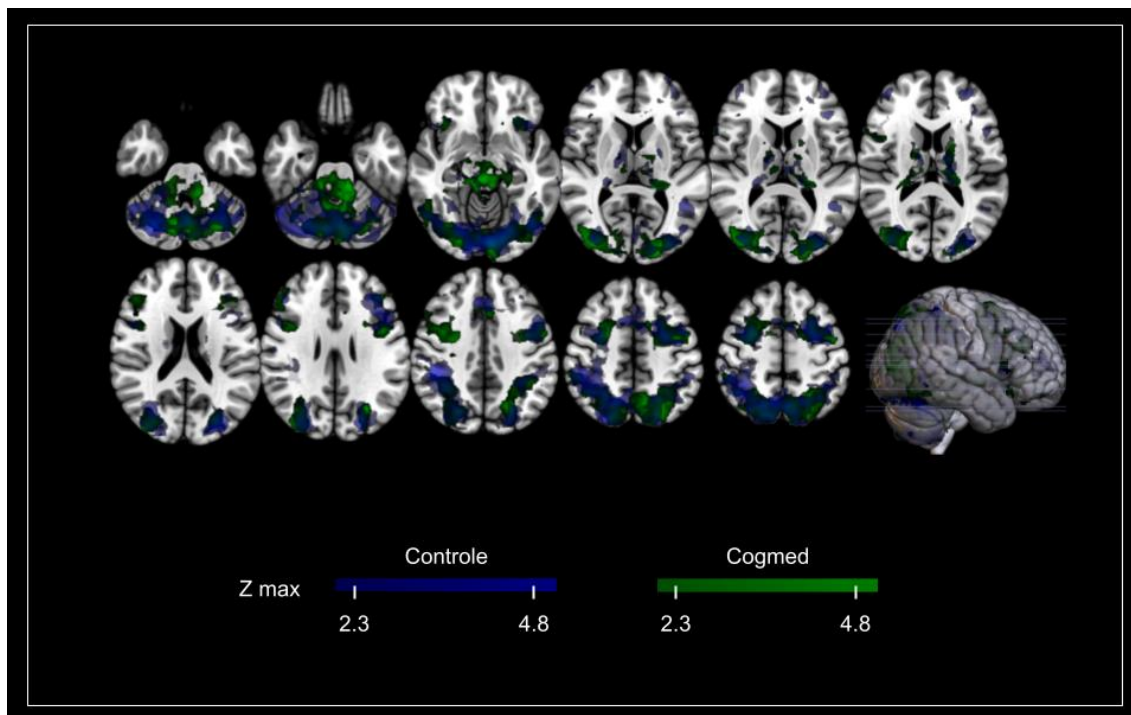
As ativações gerais, comuns aos dois grupos, em resposta ao estímulo do paradigma de MO, assim como as comparações de grupo estão descritas na Tabela 9.

No mapa de comparação dos grupos após a intervenção, a ativação em uma região do lobo parietal foi maior no grupo controle em comparação com o grupo Cogmed na condição *Low* (Figura 14). Na condição *High*, não houve diferença entre os grupos (Figura 15). Nos mapas de ativação considerando os contrastes *Low > High* e *High > Low*, também não houve diferença entre os grupos.

No mapa de comparação dos grupos no basal, o grupo Cogmed apresentou uma ativação maior que o grupo controle em regiões de substância branca identificadas próximas a regiões do lobo parietal na condição *Low*. Na condição *High* e nos contrastes *Low > High* e *High > Low*, não houve diferença significativa entre os grupos.



**Figura 14** Mapa de ativação da condição *Low* do paradigma de memória operacional. Regiões ativadas no grupo controle (azul,  $n = 10$ ) e no grupo Cogmed (verde,  $n = 16$ ) em resposta ao estímulo do paradigma de memória operacional. Região do lobo parietal onde a ativação no grupo controle foi maior que no grupo Cogmed (vermelho) no mapa de comparação dos grupos ( $Z \text{ max} = Z\text{-score} > 2.3$ ,  $p < 0.05$ ).



**Figura 15** Mapa de ativação da condição High do paradigma de memória operacional. Regiões ativadas no grupo controle (azul,  $n = 10$ ) e no grupo Cogmed (verde,  $n = 16$ ) em resposta ao estímulo do paradigma de memória operacional.  $Z \text{ max} = Z\text{-score} > 2.3$ ,  $p < 0.05$ .

**Tabela 9** Regiões ativadas em resposta ao estímulo do paradigma de memória operacional

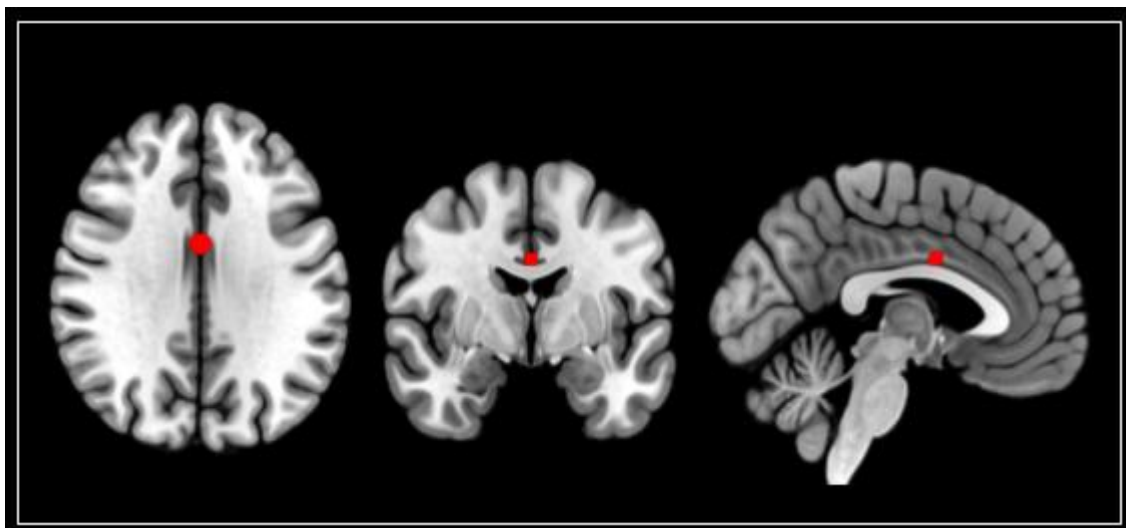
Região cerebral	voxel	x	y	z	Z max
<i>Condição Low - ativações gerais</i>					
Lobo frontal	9406	-24	10	56	4.45
Lobo parietal	46152	44	-44	58	4.88
Tálamo	3902	-10	-8	4	4.06
Cerebelo	22633	-10	-78	-34	4.46
<i>Condição High - ativações gerais</i>					
Lobo frontal	8661	26	-2	48	4.51
Lobo parietal	47355	6	-66	58	5.12
Lobo occipital	34374	-6	-88	-12	4.68
<i>Condição Low - Comparação entre os grupos (controle &gt; Cogmed)</i>					
Lobo Parietal	855	44	-44	60	3.57

Coordenadas (x, y, z) representadas no espaço MNI.  $Z \text{ max} = Z\text{-score}$  máximo.  $Z\text{-score} > 2,5 = p < 0.05$ .

### 5.3.4.1 Análise por ROI

As ROIs foram criadas a partir das coordenadas que estão descritas na Tabela 3. Os betas de ativação de cada ROI foram extraídos dos mapas de ativação do paradigma de MO para cada um dos contrastes definidos (*Low*, *High*, *Low > High* e *High > Low*). Para verificar se houve uma diferença nos betas de ativação do grupo Cogmed em comparação com o grupo controle ao longo do tempo, foi realizada a análise de GEE. Esses resultados estão descritos na Tabela 10.

Após a intervenção, o grupo Cogmed apresentou uma redução significativa da ativação no giro cingulado anterior no contraste *High > Low* ( $\beta = -21.05$ ,  $p < 0.001$ ) (Figura 16). O contrário foi observado quanto ao mapa de ativação do contraste *Low > High* ( $\beta = 21.05$ ,  $p < 0.001$ ). Porém, nas duas condições do paradigma de MO e seus contrastes, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada para as médias dos betas de ativação das seguintes ROIs: giro frontal inferior direito, giro parietal inferior direito, hipocampo direito, hipocampo esquerdo, giro lingual, giro lingual direito e giro temporal superior direito (Tabela 10).



**Figura 16** Giro cingulado anterior (vermelho). Betas de ativação extraídos do mapa de ativação do contraste (*High > Low*). Nessa área houve uma redução significativa da ativação no grupo Cogmed em comparação com o grupo controle após a intervenção ( $p < 0.001$ ).

**Tabela 10** Comparação longitudinal dos betas de ativação das regiões de interesse por condição do paradigma de memória operacional

Regiões cerebrais	<i>Low</i>		<i>High</i>		<i>High &gt; Low</i>	
	$\beta$	<i>P</i>	$\beta$	<i>P</i>	$\beta$	<i>P</i>
Giro frontal inferior direito	8.40	0.53	14.20	0.37	5.83	0.54
Giro parietal inferior direito	-2.57	0.73	-1.94	0.78	0.64	0.89
Giro cingulado anterior	10.7	0.22	-10.35	0.2	-21.05	$p > 0.001$
Hipocampo direito	-9.3	0.19	-11.41	0.12	-2.10	0.68
Hipocampo esquerdo	-14.35	0.26	-9.05	0.46	5.30	0.61
Giro lingual	4.61	0.62	-2.07	0.87	-6.67	0.41
Giro lingual direito	0.18	0.98	-4.1	0.66	-4.28	0.54
Giro temporal superior direito	-4.25	0.60	-5.41	0.51	-1.16	0.75

\*O contraste *Low > High* não foi representado na tabela porque tem exatamente os mesmos valores do contraste *High > Low*, apenas invertendo os sinais do  $\beta$ .

Grupo de referência: controle.

## 5.4 OUTROS DESFECHOS

Os efeitos do treinamento Cogmed nos sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida, estresse percebido e adesão ao tratamento foram avaliados através de questionários e estão descritos na Tabela 11. Tanto no basal como no pós-treino a pontuação nos questionários BAI, BDI, WHOQOL-BREF, PSS-14 e MMAS-4 foram semelhantes entre os grupos e sem diferença significativa.

Na análise de comparação da média  $\pm$  DP ou mediana (IIQ) dos deltas das pontuações (Tabela 12), os grupos também não apresentaram diferença significativa em nenhum dos questionários.

**Tabela 11** Pontuações basais e pós-treino nos questionários

Questionários	Basal			Pós-Treino		
	Cogmed (n = 17)	Controle (n = 15)	<i>P</i>	Cogmed (n = 17)	Controle (n = 15)	<i>P</i>
BAI	14.17 $\pm$ 9.46	13.26 $\pm$ 7.59	0.77	9.0 (14.0)	9.0 (14.0)	0.53
BDI	11.0 (7.0)	10.0 (6.5)	0.53	11.05 $\pm$ 5.99	9.46 $\pm$ 8.33	0.53
WHOQOL- BREF	14.58 $\pm$ 2.21	14.42 $\pm$ 1.78	0.83	14.0 (2.0)	16.0 (4.0)	0.68
PSS-14	25.71 $\pm$ 7.82	25.64 $\pm$ 7.20	0.98	23.05 $\pm$ 6.57	23.46 $\pm$ 8.43	0.88
MMAS-4	2.0 (2.0)	2.5 (2.0)	0.77	2.0 (1.0)	3.0 (1.0)	0.65

Dados descritos como média  $\pm$  desvio padrão e mediana (intervalo interquartil). BAI: Inventário de Ansiedade Beck (Beck Anxiety Inventory); BDI: Inventário de Depressão Beck (Beck Depression Inventory); WHOQOL-BREF: questionário de qualidade de vida breve (World Health Organization Quality of Life brief); PSS-14: escala de estresse percebido (Perceived Stress Scale); MMAS-4: questionário de adesão ao tratamento de Morisky com 4 perguntas.

**Tabela 12** Deltas das pontuações nos questionários

Questionários	Cogmed (n = 17)	Controle (n = 15)	P
BAI	-0.47±9.14	-2.6±9.04	0.51
BDI	-2±5.40	-1.73±4.46	0.88
WHOQOL-BREF	0(2)	0(0)	0.40
PSS-14	-2(9)	-1(7)	0.56
MMAS-4	0(1)	1(1)	0.47

Dados descritos como média ± desvio padrão e mediana (intervalo interquartil). BAI: Inventário de Ansiedade Beck (Beck Anxiety Inventory); BDI: Inventário de Depressão Beck (Beck Depression Inventory); WHOQOL-BREF: questionário de qualidade de vida breve (World Health Organization Quality of Life brief); PSS-14: escala de estresse percebido (Perceived Stress Scale); MMAS-4: questionário de adesão ao tratamento de Morisky com 4 perguntas.

## 5.5 DESFECHOS CLÍNICOS

Após a intervenção, não houve diferença significativa entre os grupos quanto a média ± DP da PAS média (Cogmed: 146±20.6, controle: 141±25.1, p = 0.61) e PAD média (Cogmed: 76.5±11.8, controle: 68.2±8.38, p = 0.07). No entanto, os grupos foram significativamente diferentes quanto a média ± DP da FC média (Cogmed: 68.4±7.76, controle: 61.2±7.76, p = 0.037).

## 5.6 ANÁLISE CONFORME O PROTOCOLO

Para esta seção dos resultados os desfechos foram novamente analisados, porém considerando apenas os indivíduos que completaram de 20 a 30 sessões de treinamento em ambos os grupos. A duração média geral do treinamento nessa amostra foi de  $15.8 \pm 7.6$  semanas. A duração média do treinamento no grupo Cogmed foi de  $19.3 \pm 8.5$  semanas e no grupo controle de  $11.6 \pm 3.4$  semanas. O intervalo médio geral entre o último dia de treinamento e a avaliação final e o exame de RMf foi de  $5.3 \pm 6.2$  e  $8.3 \pm 7.6$  semanas, respectivamente. No grupo cogmed esse intervalo foi de  $5.8 \pm 5.8$  e  $7.3 \pm 7$  semanas e no grupo controle de  $4.7 \pm 6.9$  e  $9.6 \pm 8.7$  semanas, respectivamente.

As frequências absolutas e relativas do número de participantes com déficit em FE nos testes utilizados para a seleção na avaliação inicial estão descritas na Tabela 13.

**Tabela 13** Classificação de déficit em função executiva dos participantes que completaram de 20 a 30 sessões de treinamento

<b>Déficit</b>	<b>Cogmed (n= 13)</b>	<b>Controle (n=11)</b>
Só no DOD, n (%)	0(0)	3 (27.3)
Só no DOI, n (%)	3 (23.1)	2(18.2)
Só no FAS, n (%)	0(0)	0 (0)
Nos três testes, n (%)	4(30.8)	2(18.2)
Em, pelo menos, dois testes, n (%)	6(46.2)	4(36.4)

DOD e DOI: Dígitos Ordem Direta e Dígitos Ordem Inversa da Escala de Memória de Wechsler (Wechsler Memory Scale Revised - WMS R); FAS: teste de fluência verbal.



### 5.6.1 Caracterização basal da amostra

As características sociodemográficas e clínicas dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento estão descritas na Tabela 14. Nenhuma diferença significativa foi encontrada para a idade, sexo, anos de escolaridade e renda familiar mensal. Com relação aos aspectos clínicos, os grupos foram semelhantes quanto ao IMC, PAS média e PAD média. Porém, o grupo Cogmed apresentou uma FC média maior que o grupo controle (Cogmed:  $71 \pm 9.4$ , Controle:  $59.8 \pm 9.9$ ,  $p=0.01$ ). O número de medicamentos utilizados para tratamento e o tempo de HA desde o diagnóstico foram semelhantes entre os grupos. A classe de drogas anti-hipertensivas mais prescrita e sem diferença entre os grupos foi a dos diuréticos. Os grupos também apresentaram uma diferença significativa quanto ao uso de tabaco ( $p = 0.03$ ) (Tabela 14).

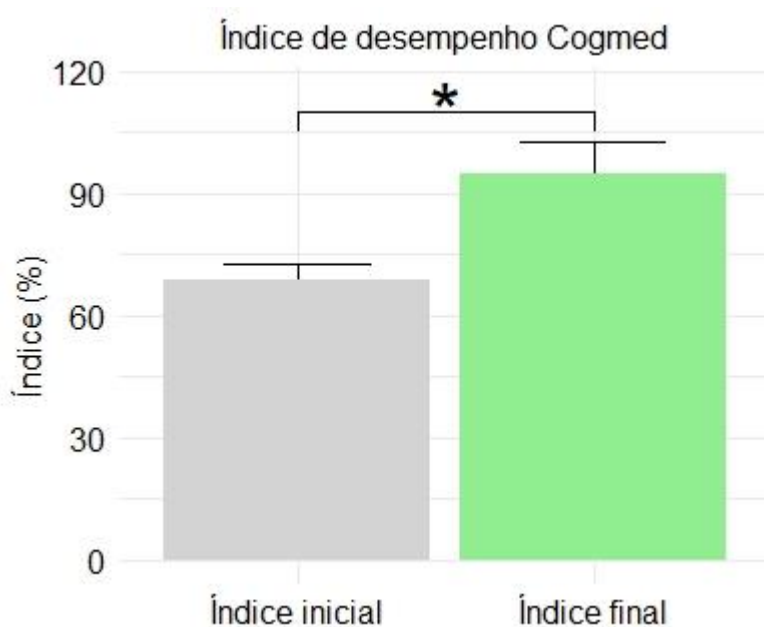
**Tabela 14** Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento

<b>Variáveis</b>	<b>Cogmed (n = 13)</b>	<b>Controle (n = 11)</b>	<b>P</b>
Idade (anos), mediana (IIQ)	58(18)	65(13)	0.05
Feminino, n (%)	10 (76.9)	8 (72.7)	1.00
Raça, n (%)			
Branco	6(46.1)	7(63.6)	0.4
Negro	1(7.7)	1(9.1)	
Pardo	6(46.1)	2(18.2)	
Outros	0(0)	1(9.1)	
Escolaridade (anos), média (DP)	11.5±4.9	12.2±2.6	0.65
QI estimado	95.7±6.7	97.6±7.3	0.50
Renda mensal*, mediana (min-máx)	3(1.1 - 14)	5(2.6-20)	0.09
Diabetes, n (%)	1 (7.7)	2 (18.2)	0.88
Dislipidemia, n (%)	3 (23.1)	7 (63.6)	0.11
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), mediana (IIQ)	26.6(10.8)	31(5.4)	0.78
Tabagismo, n (%)			0.03
Nunca	13 (100)	6 (54.5)	
Atualmente	0 (0)	0 (0)	
Prévio	0 (0)	5 (45.5)	
Número de medicamentos, média (DP)	4.1±1.7	4.9±2.2	0.30
PAS média (mmHg), mediana (min-máx)	141(122-210)	133(118-167)	0.49
PAD média (mmHg), média (DP)	74.1±10.9	71.2±6.6	0.46
FC média (bpm), média (DP)	71±9.4	59.8±9.9	0.01
Tempo de Hipertensão (anos), média (DP)	18.8±10	17.7±14.2	0.83
Medicamentos mais usados, n (%)			
ARAs	7 (53.8)	5 (45.5)	1.00
Inibidores da ECA	5 (38.5)	4 (36.4)	1.00
Diuréticos	10 (76.9)	7 (63.6)	0.79
Bloq. Ca ++	7 (53.8)	6 (54.5)	1.00
BB	6 (46.2)	5 (45.5)	1.00
Outros	7 (53.8)	9 (81.8)	0.31

\*Renda em salários mínimos. QI: quociente de inteligência; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; ECA: enzima conversora de angiotensina; ARAs: antagonistas dos receptores de angiotensina; BB: beta bloqueadores; Bloq. Ca ++: bloqueadores dos canais de cálcio.

### 5.6.2 Índice de desempenho Cogmed

Os índices de desempenho inicial e final de cada sujeito do grupo Cogmed que fez pelo menos 20 sessões de treinamento foram comparados. O grupo Cogmed apresentou um índice de desempenho final significativamente maior que o índice de desempenho inicial ( $p < 0.001$ ) (Figura 17).

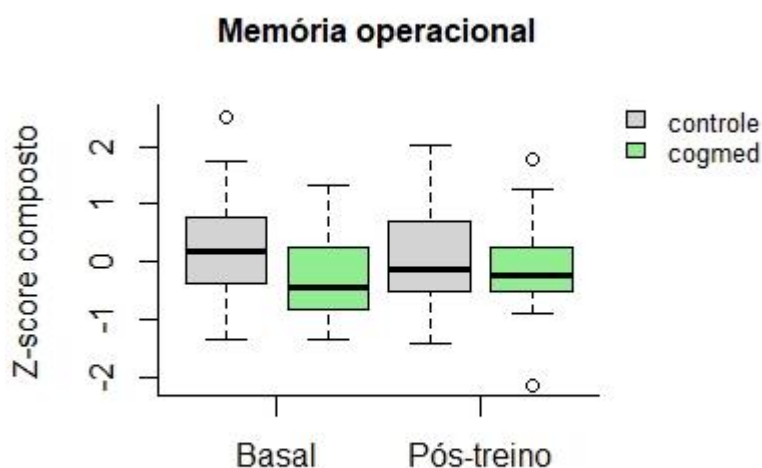


**Figura 17** Comparação entre os índices de desempenho do Cogmed (análise conforme o protocolo)

### 5.6.3 DESFECHO PRIMÁRIO

A comparação do desempenho cognitivo dos indivíduos que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento está descrita na Tabela 15. Após a intervenção, não houve diferença significativa entre os grupos para média  $\pm$  DP do Z-score composto da MO (Cogmed:  $-0.1 \pm 0.97$ , controle:  $0.11 \pm 1.05$ ,  $p = 0.55$ ) (Figura 18). No basal, também não houve diferença significativa entre os grupos no desempenho da MO (Figura 18, Tabela 16).

Os deltas do Z-score composto da MO e demais desfechos cognitivos foram descritos na Tabela 16. O grupo Cogmed teve um desempenho da MO melhor que o grupo controle considerando o delta do Z-score composto da MO. Porém, não houve diferença significativa entre os grupos na análise de comparação (Cogmed:  $0.38 \pm 0.96$ , controle:  $-0.35 \pm 0.72$ ,  $p = 0.05$ ).



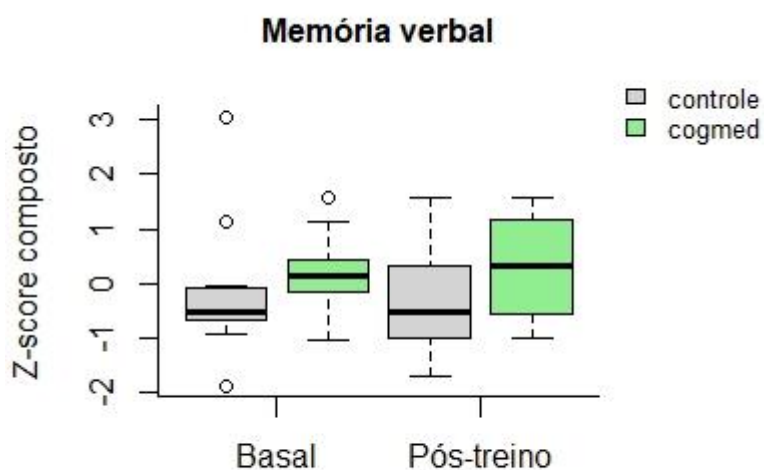
**Figura 18** Desempenho da memória operacional entre os grupos (análise conforme o protocolo)

### 5.6.3 DEFECOS SECUNDÁRIOS

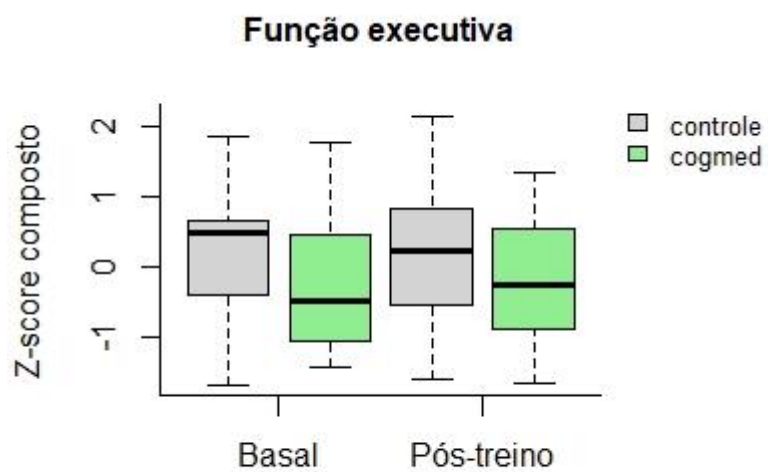
#### 5.6.3.1 Desempenho cognitivo

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desempenho da memória verbal (Figura 19), FE (Figura 20), habilidade visuoespacial (Figura 21) e cognição global (Figura 22) após a intervenção. No basal, o desempenho também foi semelhante em todos os domínios avaliados (Tabela 15).

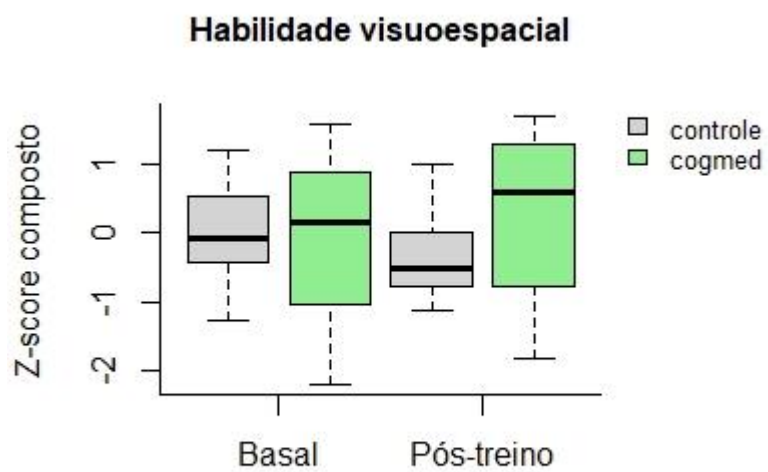
A análise de comparação dos deltas dos domínios cognitivos está descrita na Tabela 16. Não houve diferença significativa entre os sujeitos que fizeram de 20 a 30 sessões de treinamento em nenhum dos deltas dos desfechos cognitivos.



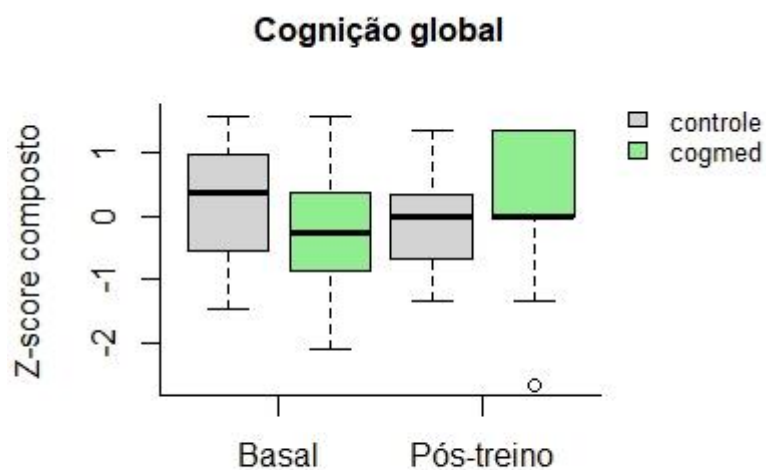
**Figura 19** Desempenho da memória verbal entre os grupos (análise conforme o protocolo)



**Figura 20** Desempenho da função executiva entre os grupos (análise conforme o protocolo)



**Figura 21** Desempenho da habilidade visuoespacial entre os grupos (análise conforme o protocolo)



**Figura 22** Desempenho da cognição global entre os grupos (análise conforme o protocolo)

**Tabela 15** Desempenho cognitivo dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento

Z-score composto	Basal			Pós-treino		
	Cogmed (n = 13)	Controle (n = 11)	P	Cogmed (n = 13)	Controle (n = 11)	P
<i>Desfecho primário</i>						
Memória Operacional	0.42±0.87	0.26±1.18	0.13	-0.22±1.09	-0.1±1.07	0.78
<i>Desfechos secundários</i>						
Memória Verbal	0.09(0.64)	-0.62(0.64)	0.15	0.35±0.92	-0.28±1.01	0.14
Habilidade Visuoespacial	0.03±1.19	-0.01±0.72	0.96	0.31±1.02	-0.23±0.62	0.13
Funções Executivas	0.17±1.19	0.27±1.05	0.36	-0.03±0.98	0.27±1.16	0.49
Cognição global	0.04±0.99	0.3±0.95	0.40	-0.04(1.35)	-0.04(1.01)	0.37

**Tabela 16** Comparação dos deltas dos domínios cognitivos dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento

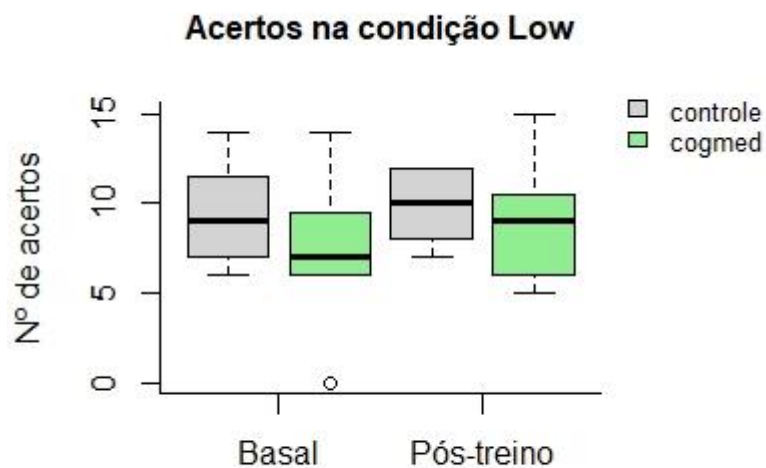
Z-score composto	Cogmed (n = 13)	Controle (n = 11)	P
<i>Desfecho primário</i>			
Memória Operacional	0.38±0.96	-0.35±0.72	0.05
<i>Desfechos secundários</i>			
Memória Verbal	0.12±0.98	-0.06±1.11	0.67
Funções Executivas	0.14±0.81	0.01±0.59	0.66
Habilidade Visuoespacial	0.33±0.97	-0.23±0.49	0.09
Cognição global	0.10±0.92	-0.46±1.05	0.17

### 5.6.3.2 Dados comportamentais do exame de RMf

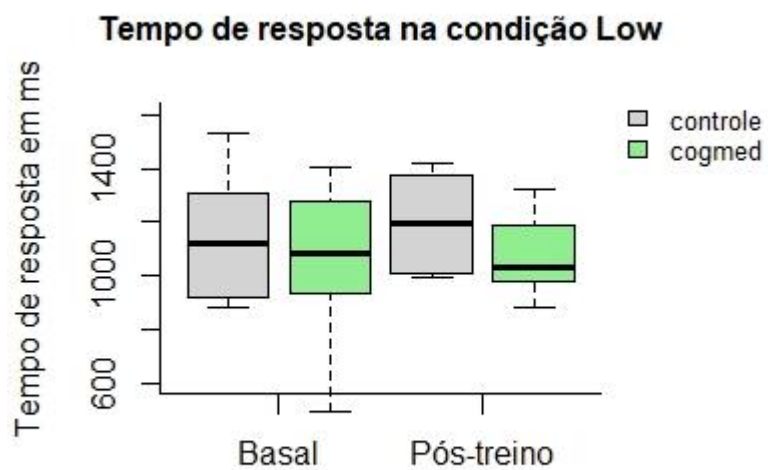
Para a análise comportamental do paradigma de MO feito no dia do exame de RMf, foi considerado o número de acertos nas tentativas válidas e o tempo de reação das respostas em ms na condição fácil (*Low*) e na condição difícil (*High*) para os participantes que fizeram pelo menos 20 sessões de treinamento.

Na condição *Low*, em que os participantes deveriam memorizar 4 localizações, não houve diferença significativa entre o grupo Cogmed e o grupo controle para a média  $\pm$  DP do número de acertos (Cogmed: 8.92 $\pm$ 3.18, controle: 9.88 $\pm$ 2.17,  $p = 0.47$ ) (Figura 23) e do tempo de resposta em ms (Cogmed: 1075 $\pm$ 137, controle: 1197 $\pm$ 180,  $p = 0.10$ ) após a intervenção (Figura 24). No basal, também não houve diferença significativa entre os grupos para a média  $\pm$  DP do número de acertos (cogmed: 7.18 $\pm$ 4.33, controle: 9.38 $\pm$ 2.88,  $p = 0.23$ ) (Figura 23) e do tempo de resposta em ms (cogmed: 1065 $\pm$ 278, controle: 1139 $\pm$ 241,  $p = 0.56$ ) (Figura 24).



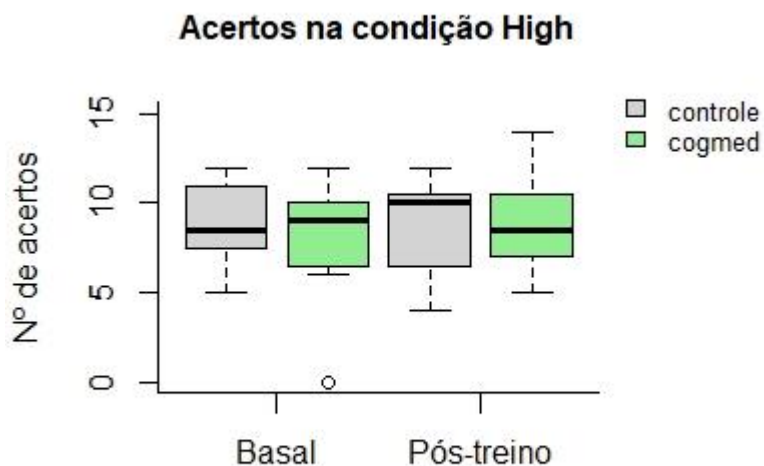


**Figura 23** Acertos na condição *Low* do paradigma de memória operacional (análise conforme o protocolo)

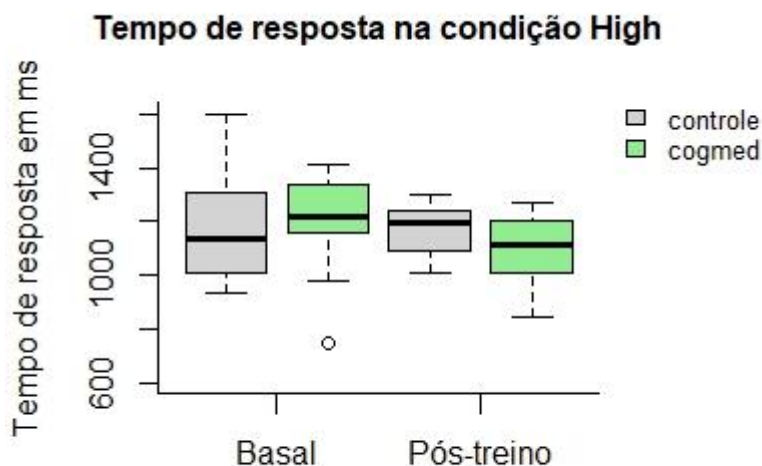


**Figura 24** Tempo de resposta em ms na condição *Low* do paradigma de memória operacional (análise conforme o protocolo)

Na condição *High*, em que os participantes deveriam memorizar 6 localizações, também não houve diferença significativa entre o grupo cogmed e o grupo controle para a média  $\pm$  DP do número de acertos (cogmed:  $8.67 \pm 2.60$ , controle:  $8.75 \pm 2.76$ ,  $p = 0.94$ ) (Figura 25) e do tempo de resposta em ms (cogmed:  $1093 \pm 146$ , controle:  $1171 \pm 99.6$ ,  $p = 0.21$ ) após a intervenção (Figura 26). No basal, também não houve diferença significativa entre os grupos para a média  $\pm$  DP ou mediana(IQ) do número de acertos (cogmed: 9(3.5), controle: 8.5(2.75),  $p = 0.74$ ) (Figura 25) e do tempo de resposta em ms (cogmed:  $1181 \pm 203$ , controle:  $1179 \pm 220$ ,  $p = 0.97$ ) (Figura 26).



**Figura 25** Acertos na condição *High* do paradigma de memória operacional (análise conforme o protocolo)



**Figura 26** Tempo de resposta em ms na condição *High* do paradigma de memória operacional (análise conforme o protocolo)

Na análise de comparação da média  $\pm$  DP ou mediana (IIQ) dos deltas dos acertos na condição *Low*, não houve diferença entre os grupos (cogmed:  $0.5 \pm 2.33$ , controle:  $2.09 \pm 4.01$ ,  $p = 0.33$ ). O mesmo foi observado para a análise de comparação da mediana (IIQ) dos deltas dos acertos na condição *High* (cogmed: 0(3), controle: -1(3.5),  $p = 0.74$ ). Com relação à média  $\pm$  DP dos deltas dos tempos de resposta em ms, também não houve diferença entre os grupos na condição *Low* (cogmed:  $26.7 \pm 113$ , controle:  $-18.1 \pm 190$ ,  $p = 0.56$ ) e na condição *High* (cogmed:  $-8.02 \pm 203$ , controle:  $-51.1 \pm 242$ ,  $p = 0.70$ ) (Tabela 17).

**Tabela 17** Deltas dos acertos e tempos de resposta em ms nas condições do paradigma de memória operacional

	<b>Cogmed (n = 12)</b>	<b>Controle (n = 8)</b>	<b>P</b>
<i>Low</i>			
Acertos	0.5±2.33	2.09±4.01	0.33
Tempo de resposta em ms	26.7±113	-18.1±190	0.56
<i>High</i>			
Acertos	0(3)	-1(3.5)	0.74
Tempo de resposta e ms	-8.02±203	-51.1±242	0.70

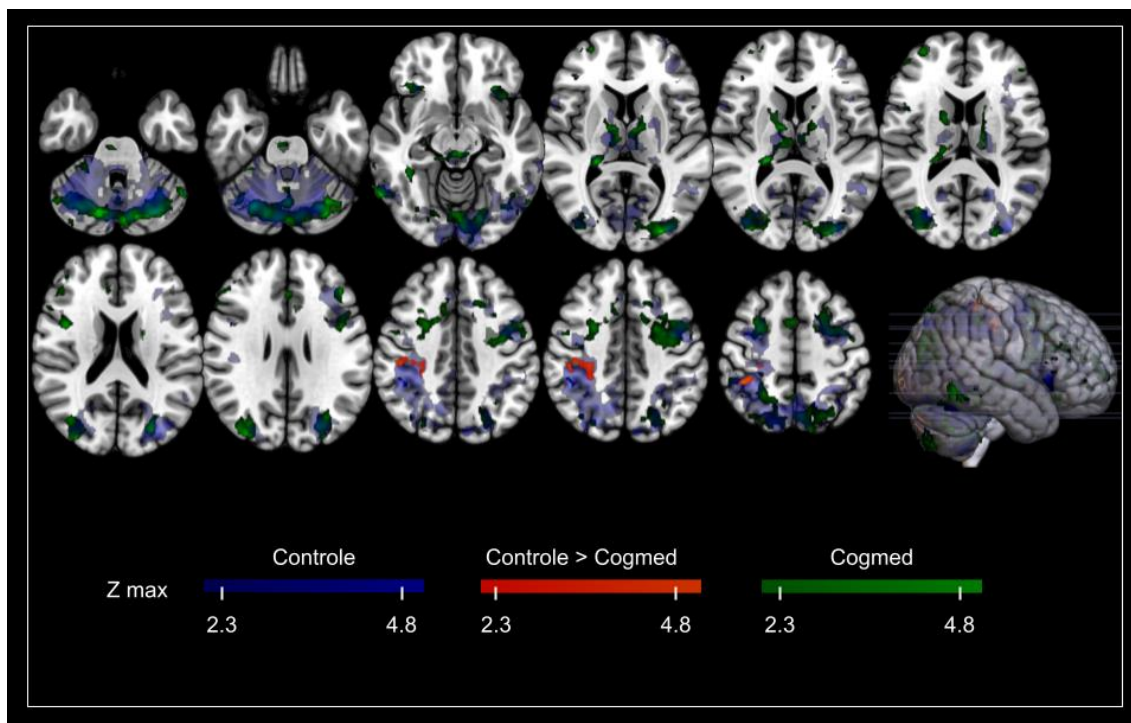
### 5.6.3.3 Resultados das imagens de RMf

Aqui novamente, os resultados de RMf foram analisados em duas etapas de acordo com o paradigma de MO: na primeira etapa foi considerado um mapa de ativação para cada condição e contraste (*Low*; *High*; *Low > High* e *High > Low*). Em cada um, a tarefa ativa (memorização das localizações) foi considerada em relação à tarefa controle para as comparações entre os grupos. Em uma segunda etapa, foi realizada uma comparação entre os grupos com base em uma análise por ROI.

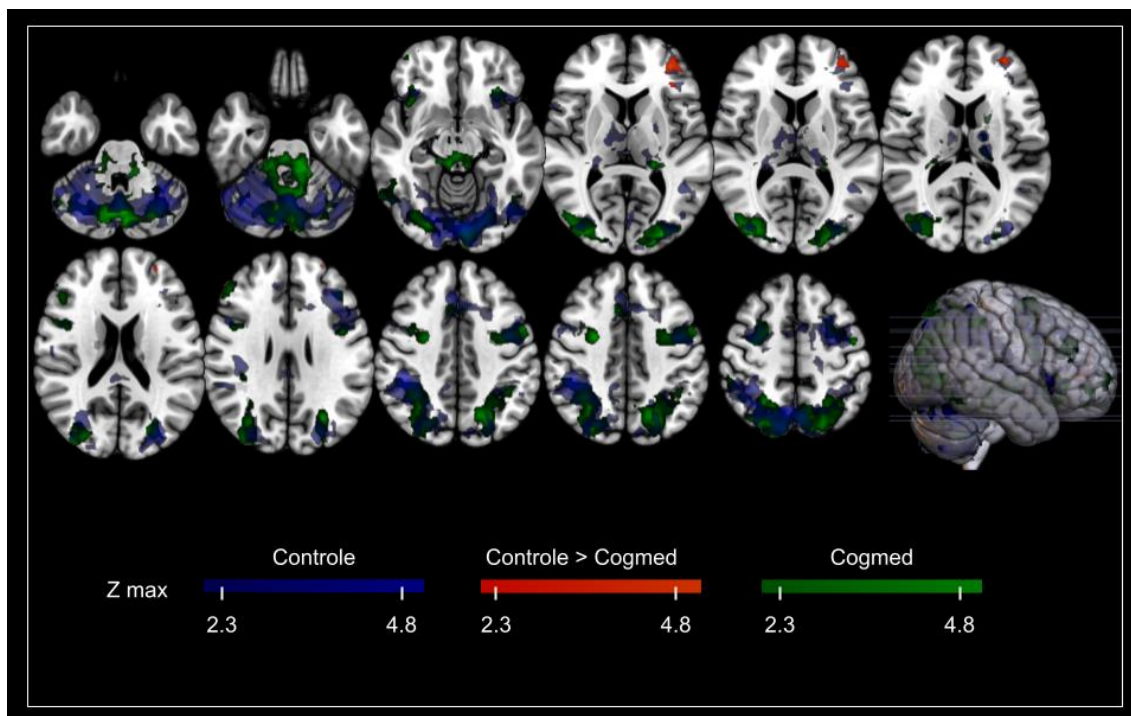
As ativações gerais, comuns aos dois grupos, em resposta ao estímulo do paradigma de MO, assim como as comparações de grupo estão descritas na Tabela 18.

Após o treinamento, na condição *Low*, a ativação em uma região do lobo parietal foi maior no grupo controle comparado ao grupo Cogmed (Figura 27). Na condição *High*, a ativação em uma região do lobo frontal foi maior no grupo controle que no grupo Cogmed (Figura 28). Nos mapas de ativação para os contrastes *Low > High* e *High > Low* nenhuma diferença entre os grupos foi observada.

No mapa de comparação dos grupos no basal, também nenhuma diferença foi observada nos contrastes *Low*, *High*, *Low > High* e *High > Low*.



**Figura 27** Mapa de ativação da condição *Low* do paradigma de memória operacional dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento em cada grupo. Regiões ativadas no grupo controle (azul, n=8) e no grupo Cogmed (verde, n=12) em resposta ao paradigma de memória operacional. Região do lobo parietal onde a ativação no grupo controle foi maior que no grupo Cogmed (vermelho) no mapa de comparação dos grupos. Z max = Z-score máximo. Z-score > 2,5 = p<0.05.



**Figura 28** Mapa de ativação da condição *High* do paradigma de memória operacional dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento em cada grupo. Regiões ativadas no grupo controle (azul,  $n=8$ ) e no grupo Cogmed (verde,  $n=12$ ) em resposta ao paradigma de memória operacional. Região do lobo frontal onde a ativação no grupo controle foi maior que no grupo Cogmed (vermelho) no mapa de comparação dos grupos. Z max = Z-score máximo. Z-score  $> 2,5 = p < 0,05$ .

**Tabela 18** Regiões ativadas em resposta ao estímulo do paradigma de memória operacional

Região cerebral	# voxel	x	y	z	Z max
<i>Condição Low - ativações gerais</i>					
Lobo frontal	5782	28	2	50	4.02
Lobo parietal	43332	42	-42	40	4.47
Tálamo	2403	-10	0	4	3.96
Cerebelo	14411	10	-80	-46	4.41
<i>Condição High - ativações gerais</i>					
Lobo frontal	1939	26	-2	46	4.35
Lobo parietal	31174	42	-42	40	4.73
Hipocampo	767	18	-12	-8	3.71
<i>Condição Low - Comparação entre os grupos (controle &gt; Cogmed)</i>					
Lobo Parietal	618	40	-40	58	3.56
<i>Condição High - Comparação entre os grupos (controle &gt; Cogmed)</i>					
Lobo Frontal	344	-38	46	4	3.68

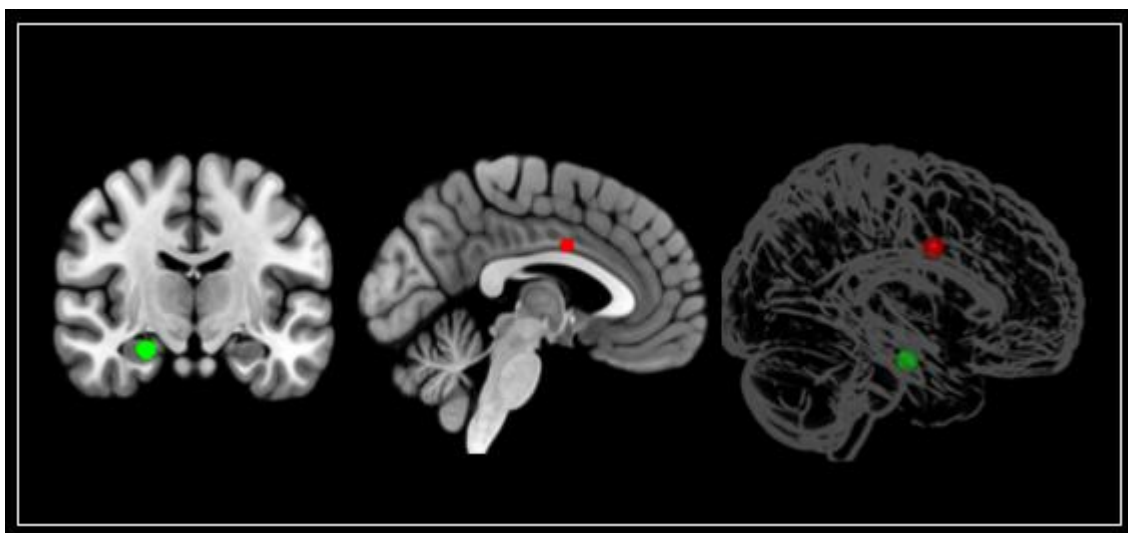
Coordenadas (x, y, z) representadas no espaço MNI. Z max = Z-score máximo. Z-score > 2,5 = p<0.05.

#### 5.6.3.4 Análise por ROI

As ROIs foram criadas a partir das coordenadas descritas na Tabela 3. Os betas de ativação de cada ROI foram extraídos dos mapas de ativação do paradigma de MO para cada um dos contrastes definidos (*Low*, *High*, *Low > High* e *High > Low*). Para verificar se houve uma diferença nos betas de ativação do grupo Cogmed em comparação com o grupo controle ao longo do tempo, foi realizada a análise de GEE considerando apenas os sujeitos que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento.

Após a intervenção, o grupo Cogmed apresentou uma redução significativa da ativação no giro cingulado anterior ( $\beta = -21.05$ ,  $p < 0.001$ ) e

hipocampo direito ( $\beta = -17.51$ ,  $p = 0.045$ ) (Figura 29) considerando os contrastes *High > Low* e *High*, respectivamente. O contrário foi observado para ativação no giro cingulado anterior no contraste *Low > High* ( $\beta = 21.05$ ,  $p < 0.001$ ). Porém, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada para as médias dos betas de ativação das demais ROIs em nenhuma das condições do paradigma de MO (Tabela 19).



**Figura 29** Giro cingulado anterior (vermelho) e hipocampo direito (verde). Betas de ativação extraídos dos mapas de ativação dos contrastes (*High > Low*) e (*High*), respectivamente. Nas duas regiões houve uma redução significativa da ativação no grupo Cogmed em comparação com o grupo controle após a intervenção com  $p < 0.001$  e  $p = 0.045$ , respectivamente.



**Tabela 19** Comparação longitudinal dos betas de ativação das regiões de interesse nas condições do paradigma de memória operacional

Regiões Cerebrais	Low		High		High > Low	
	$\beta$	$P$	$\beta$	$P$	$\beta$	$P$
Giro frontal inferior direito	2.50	0.87	4.16	0.82	1.65	0.89
Giro parietal inferior direito	4.04	0.62	3.2	0.71	-0.84	0.87
Giro cingulado anterior	14.28	0.11	-13.5	0.18	-27.77	$p < 0.001$
Hipocampo direito	-11.36	0.21	-17.51	0.045	-6.16	0.30
Hipocampo esquerdo	-20.00	0.18	-13.6	0.37	6.43	0.60
Giro lingual	-2.32	0.81	-11.2	0.4	-8.83	0.38
Giro lingual direito	-6.1	0.33	-10.29	0.32	-4.19	0.63
Giro temporal superior R	-9.1	0.29	-11.8	0.18	-2.69	0.46

\*O contraste Low>High não foi representado na tabela porque tem exatamente os mesmos valores do contraste High>Low, apenas invertendo os sinais do  $\beta$ .

\*Nessa análise foram considerados apenas os sujeitos que completaram 20 ou mais sessões de treinamento no grupo Cogmed (n=12) e controle (n=8).

\*Grupo de referência: controle.

### 5.6.4 OUTROS DESFECHOS

Tanto no basal como no pós-treino as pontuações nos questionários BAI, BDI, WHOQOL-BREF, PSS-14 e MMAS-4 foram semelhantes entre os grupos e sem diferença significativa (Tabela 20).

Na análise de comparação da média  $\pm$  DP ou mediana (IIQ) dos deltas das pontuações (Tabela 21), os grupos também não apresentaram diferença significativa nas pontuações de nenhum dos questionários.

**Tabela 20** Pontuações basais e pós-treino nos questionários

Questionários	Basal			Pós-treino		
	Cogmed (n = 13)	Controle (n = 11)	<i>P</i>	Cogmed (n = 13)	Controle (n = 11)	<i>P</i>
BAI	13.23 $\pm$ 8.9	14.54 $\pm$ 8.3	0.71	9(14)	10(11)	0.81
BDI	11.69 $\pm$ 6.5	11.27 $\pm$ 8.8	0.89	10.53 $\pm$ 6.1	9.54 $\pm$ 9.6	0.76
WHOQOL- BREF	14.9 $\pm$ 2.1	14.8 $\pm$ 1.9	0.88	14.6 $\pm$ 1.7	15.3 $\pm$ 2.6	0.46
PSS-14	25.23 $\pm$ 8.6	25.8 $\pm$ 8.3	0.87	22(8)	22(6.5)	0.79
MMAS-4	3(2)	3(1)	0.62	2(2)	3(1)	0.69

Dados descritos como média  $\pm$  desvio padrão e mediana (intervalo interquartil). BAI: Inventário de Ansiedade Beck (Beck Anxiety Inventory); BDI: Inventário de Depressão Beck (Beck Depression Inventory); WHOQOL-BREF: questionário de qualidade de vida breve (World Health Organization Quality of Life brief); PSS-14: escala de estresse percebido (Perceived Stress Scale); MMAS-4: questionário de adesão ao tratamento de Morisky com 4 perguntas.

**Tabela 21** Deltas das pontuações nos questionários dos participantes que completaram entre 20 e 30 sessões de treinamento

	<b>Cogmed (n = 13)</b>	<b>Controle (n = 11)</b>	<b>P</b>
BAI	-0.08±10.4	-3.82±7.98	0.34
BDI	-1.15±5.66	-1.73±5.22	0.80
WHOQOL-BREF	0(2)	0(0)	0.32
PSS-14	-2(9)	-1(6.25)	0.5
MMAS-4	0(1)	0.5(1)	0.64

Dados descritos como média ± desvio padrão e mediana (intervalo interquartil). BAI: Inventário de Ansiedade Beck (Beck Anxiety Inventory); BDI: Inventário de Depressão Beck (Beck Depression Inventory); WHOQOL-BREF: questionário de qualidade de vida breve (World Health Organization Quality of Life brief); PSS-14: escala de estresse percebido (Perceived Stress Scale); MMAS-4: questionário de adesão ao tratamento de Morisky com 4 perguntas.

### 5.6.5 DESFECHOS CLÍNICOS

Após a intervenção, entre os participantes que fizeram de 20 a 30 sessões de treinamento, não houve diferença significativa entre os grupos quanto a média ± DP da PAS média (Cogmed: 150±20.4, controle: 141±25.1, p = 0.41). No entanto, os grupos foram significativamente diferentes quanto a média ± DP da PAD média (Cogmed: 79.3±10.4, controle: 68.2±8.38, p = 0.01) e da FC média (Cogmed: 70±7.27, controle: 61.2±7.76, p = 0.01).

## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo, indivíduos com HA que apresentaram déficit em FE foram randomizados para participar de um treinamento de reabilitação para a MO ou para um grupo controle baseado em jogos *on-line*. A HA é reconhecidamente um dos principais fatores de risco para a perda cognitiva e demência (7). Sabe-se também que dentre as funções cognitivas mais afetadas encontram-se as funções executivas, incluindo a MO (7,23,25). No entanto, pouco se sabe a respeito de treinamentos cognitivos que possam reabilitar essas funções nessa população, evitando, assim, uma progressão do declínio que pode acarretar em quadros de deterioração mais graves, como uma demência.

O treinamento Cogmed tem sido amplamente testado em diversas populações, desde crianças a idosos com as mais variadas condições clínicas (58,100,101). Porém, até o momento não havia dados publicados sobre o efeito desse treinamento em pacientes com HA. Neste estudo, no entanto, não foi possível observar uma melhora significativa do desempenho da MO após, aproximadamente, 10 semanas de treinamento em comparação com um grupo controle. Resultado semelhante foi observado em um estudo que avaliou os benefícios do Cogmed em uma população com MCI com faixa etária entre 43 e 88 anos. Esse estudo randomizado e duplo cego utilizou uma versão mais intensa do treinamento, com duração aproximada de 5 semanas, em que os participantes realizaram de 20 a 25 sessões. No entanto, o grupo que fez o treinamento com o Cogmed não apresentou melhora significativa da MO entre um e quatro meses depois do treinamento. Nem mesmo foi visto benefício para outras funções cognitivas avaliadas como desfechos secundários (74).

Curiosamente, os únicos testes que apresentaram alguma tendência de melhora nesse estudo prévio foram os de aprendizado verbal episódico e memória (74). Esse resultado é semelhante ao nosso, uma vez que observamos diferença significativa após a intervenção apenas no desempenho da memória verbal. Ou seja, os participantes que treinaram com o Cogmed tiveram uma facilidade maior para lembrar as histórias. Em crianças e adolescentes que nasceram com um peso extremamente baixo, também observou-se uma melhora significativa da memória verbal avaliada através da recordação de histórias após o treinamento com o Cogmed (57). Esses resultados são importantes porque a evocação é uma das primeiras habilidades afetadas em pacientes com prejuízo cognitivo leve amnésico (102,103), e o declínio da memória é um dos principais marcadores da doença de Alzheimer (104). Sendo assim, é importante entender mais detalhadamente em trabalhos futuros como os ganhos do treinamento podem beneficiar essa função e, possivelmente, prevenir o seu declínio.

Ao contrário do que observamos nesse trabalho, estudos anteriores já demonstraram efeito do treinamento Cogmed no aumento do desempenho da MO de populações saudáveis (105) ou com alguma condição clínica (64,106). Em uma população de idosos com MCI, o grupo treinado com o Cogmed também apresentou um desempenho melhor em comparação com o controle em uma tarefa de MO visuoespacial (107). No entanto, para os outros testes utilizados no estudo, incluindo o SNL, não houve diferença entre o grupo Cogmed e o grupo controle que fez um treinamento com tarefas não adaptativas do Cogmed. De fato, ambos os grupos desse estudo tiveram um desempenho melhor nos testes após o período de intervenção, e o grupo Cogmed só foi superior em um teste de MO visuoespacial que se assemelha bastante aos exercícios treinados. Ou

seja, na população adulta e idosa com MCI, os benefícios do Cogmed parecem ser mais evidentes em testes semelhantes aos exercícios de treinamento usados pelo programa.

Por outro lado, apesar de não ter havido diferença significativa, o grupo cogmed apresentou valores de delta positivos em comparação com o controle em quase todas as funções cognitivas avaliadas. O que significava que o desempenho evoluiu do basal para o pós-treino em quase todas as funções. Analisando o comportamento dos gráficos também, o grupo treinado apresentou uma tendência de aumento ou preservação das funções em relação ao controle em boa parte das funções, semelhante ao que foi visto em estudos anteriores (74,107). Além disso, dentre os sujeitos que fizeram, pelo menos, de 20 a 30 sessões, o grupo cogmed teve um desempenho do delta da MO melhor que o controle com  $p = 0.05$ , o que vai de encontro com a recomendação da empresa e outros estudos que sugerem um benefício maior para indivíduos que treinaram 20 ou mais sessões (101). Em um estudo feito com usuários de álcool, por exemplo, os indivíduos do grupo Cogmed que treinaram, pelo menos, 20 sessões, tiveram um desempenho melhor da MO verbal em comparação com o grupo controle (101).

Os questionários de ansiedade e depressão, assim como o de qualidade de vida e o de adesão ao tratamento foram utilizados para avaliar os efeitos do treinamento em aspectos da vida diária. Ou seja, para verificar os efeitos de transferência do treinamento para outros aspectos que não apenas o cognitivo. Os treinamentos para MO, em geral, apresentam eficácia em testes de MO verbal e visuoespacial, mas ainda parece não haver transferência desses ganhos para funções não treinadas e outros aspectos da “vida real” - os chamados *far-*

*transfer effects* (108). Com relação ao treinamento Cogmed, alguns dados demonstraram que há esse efeito de transferência longa para outras funções (100), enquanto outros observaram apenas pouco ou nenhum efeito de transferência dos ganhos do treinamento para outras funções não treinadas ou aspectos da vida diária (57,69,75). Ou seja, esse resultado ainda é bastante inconclusivo e carece de mais pesquisas. Neste estudo também não observamos nenhuma diferença entre os grupos para a habilidade visuoespacial, cognição global e pontuações nos questionários. Até onde sabemos, no entanto, esse foi o primeiro estudo que avaliou sintomas de ansiedade e depressão, bem como qualidade de vida, adesão ao tratamento e estresse percebido como desfecho do treinamento Cogmed nessa população.

Estudos com RMf demonstraram que regiões cerebrais normalmente descritas como regiões fronto-parietais estão associadas com tarefas de MO (109–111). Mais especificamente, em uma amostra grande de adultos jovens saudáveis ( $n = 1369$ ), duas redes neuronais distintas, importantes para o desempenho de tarefas de MO, foram identificadas através do sinal de RMf: uma rede localizada mais centralmente no lobo parietal foi importante para as diferenças individuais em tarefas mais dependentes da MO; e outra, localizada mais centralmente no lobo frontal, foi relevante para o desempenho de tarefas de MO mais dependentes da atenção (110). Ou seja, apesar das regiões frontais serem também importantes para o desempenho da MO, parecem modular diferentemente tarefas mais dependentes da atenção (112). Na mesma linha, nossos resultados mostraram um aumento do sinal BOLD no lobo frontal e parietal do grupo controle em relação ao grupo Cogmed durante a condição *Low* do paradigma de MO. Essa menor ativação do sinal BOLD no grupo Cogmed

após o treinamento pode sugerir uma eficiência maior em regiões da rede fronto-parietal para desempenhar tarefas de MO em uma condição fácil (*Low*). Semelhantemente, outro trabalho mostrou uma redução da ativação neuronal medida indiretamente pelo sinal BOLD em regiões frontais e parietais de adultos saudáveis enquanto realizavam tarefas de MO com duas condições (*Low e High*) após o treinamento com o Cogmed (79). Porém, eles também não observaram diferença no desempenho comportamental da tarefa de MO feita durante o exame de RMf, assim como estudos anteriores (113,114). Esse resultado, porém, pode ser uma vantagem, considerando que o desempenho comportamental não representou, necessariamente, um fator de confusão para as mudanças no sinal BOLD (79,115), uma vez que os grupos eram semelhantes nesse aspecto. O grupo Cogmed também mostrou uma redução da ativação em uma região do giro cingulado anterior e no hipocampo direito na análise por ROIs, sugerindo uma eficiência maior nos componentes de atenção e memória para desempenhar a tarefa de MO do paradigma na condição mais difícil (*High*) (116).

Embora o ganho com o treinamento Cogmed não tenha se mostrado significativamente superior em comparação ao grupo controle para o desempenho da MO, é importante ressaltar os benefícios que foram demonstrados para a memória verbal nessa população. Além disso, o treinamento parece estar relacionado com uma modulação importante da ativação neuronal medida indiretamente pelo sinal BOLD. No futuro, estudos com outros desenhos de paradigma de MO, que permitam avaliar o efeito do treinamento não apenas no mecanismo de manutenção, mas também no de processamento da MO, serão importantes.



Por fim, as limitações do estudo precisam ser consideradas. Primeiro: o tamanho da amostra foi limitado, resultando em um baixo poder para detectar efeitos pequenos e médios. Essas questões, porém, serão melhoradas em estudos futuros com amostras maiores. Além disso, como esse foi o primeiro estudo com o Cogmed nessa população com HA, o cálculo do tamanho da amostra foi baseado no desempenho da MO (avaliado pelo DOI) de uma população saudável, e não no escore composto de DOI e SNL. Segundo: essa amostra representa apenas uma parcela dos pacientes com HA. Embora eles tenham sido selecionados em um hospital público, a seleção foi feita com base em participantes que tinham computador com internet em casa para realizar os treinamentos. Além disso, eles tinham uma média de escolaridade alta em comparação com a média da população brasileira. Terceiro: os participantes não foram incluídos com base apenas no seu desempenho de MO basal, mas no desempenho de -1 DP abaixo da média em quaisquer dos três testes de FE utilizados na seleção. O benefício do treinamento, no entanto, pode ser maior para os indivíduos com um prejuízo maior da MO. Quarto: não foi feito um desenho de estudo duplo-cego. Após a randomização, o pesquisador principal não permaneceu cego para as alocações porque precisava tutorear os indivíduos de ambos os grupos. No entanto, o pesquisador que fez a avaliação cognitiva, incluindo a avaliação do desfecho primário, foi cego para a distribuição dos grupos. O participante foi apenas informado que seria randomizado para um treinamento de MO com o Cogmed ou para um treinamento baseado em jogos *on-line*. Por fim, os pacientes que fizeram menos de 20 sessões de treinamento nos dois grupos demoraram para retornar para a segunda avaliação, o que

aumentou a média do tempo de avaliação pós-treinamento na análise por intenção de tratar. Essa questão, porém, foi amenizada na análise PP.

## **7. CONCLUSÃO**

O treinamento Cogmed não se mostrou eficaz no aumento do desempenho da MO de participantes com HA após, aproximadamente, 10 semanas de treinamento. No entanto, houve uma melhora do desempenho da memória verbal no grupo treinado com o Cogmed. Além disso, o treinamento foi associado com uma menor ativação do sinal BOLD, sugerindo uma maior eficiência neuronal em regiões do lobo frontal, lobo parietal, giro cingulado anterior e hipocampo direito. Regiões relacionadas com MO, atenção, FE e memória.

## **8. ANEXOS**

### **Anexo 1 – TCLE**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DA PESQUISA**

**Título da pesquisa:** "Efeito do treinamento Cogmed em hipertensos com déficit cognitivo: um estudo clínico randomizado"

**Pesquisador principal:** Prof. Dr<sup>a</sup>. Maria Cláudia Irigoyen

**Departamento/Instituto:** Cardiologia - Instituto do Coração/ FMUSP

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa que tem o objetivo principal de nos ajudar a entender quais são as alterações resultantes da pressão alta (hipertensão), no funcionamento da sua mente. Para isso, faremos algumas avaliações para saber como está a sua memória, sua atenção, sua concentração, seu humor, estresse e alguns detalhes da sua rotina, como o uso da medicação. Caso o (a) senhor (a) possua alguma alteração no funcionamento da sua mente relacionado à memória, atenção, ou concentração poderá ser selecionado para participar desse estudo.

Se o (a) senhor (a) for selecionado (a) para o estudo, será alocado por meio de um sorteio que será feito pelo computador em um dos dois grupos de estudos deste trabalho. Em ambos os grupos, os selecionados serão convidados a realizar atividades por computador, fazer exames de ressonância magnética, participar de avaliações neuropsicológicas e de medidas da pressão arterial e frequência cardíaca.

As avaliações psicológicas serão feitas através de atividades que avaliam o funcionamento da mente por meio de perguntas sobre direção, orientação no espaço e no tempo. Também pediremos que memorize ou se lembre de informações como figuras, palavras, números e histórias, faça pequenos cálculos e diga o nome de uma sequência de cores. Também precisará responder a questionários sobre depressão, ansiedade e alguns detalhes da sua rotina. Estes testes não lhe trazem nenhum risco. Eles ajudarão a identificar se há algum problema na sua mente. As avaliações serão feitas em três momentos: (1) no primeiro contato, (2) logo após as atividades feitas por computador e (3) quatro meses depois da segunda avaliação.

Avaliação do estresse e qualidade de vida. Para a avaliação do estresse, o (a) senhor (a) deverá responder a uma escala de cores que indique o seu nível de estresse e outra escala sobre sentimentos e pensamentos que o (a) senhor (a) teve durante o último mês. Também aplicaremos um questionário em que deverá assinalar com que frequência o (a) senhor (a) utiliza certos recursos para lidar com os problemas. Para a avaliação da qualidade de vida,

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável.....

Rubrica do pesquisador.....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

voce deverá assinalar o quão satisfeito (a) está com a sua vida, levando em consideração diversos aspectos.

A medida da pressão e frequência cardíaca é simples e o método é fácil. Para isso, utilizaremos um aparelho para medir a pressão que é colocado em torno do seu dedo médio enquanto o (a) senhor (a) estiver deitado (a) numa maca. O aparelho também medirá a frequência cardíaca através de eletrodos que serão colocados na região do peito, próximo à localização do coração. Os dados serão registrados no computador. O desconforto que poderá sentir é um leve formigamento no dedo enquanto o aparelho de pressão estiver insuflado. O registro de pressão e frequência cardíaca durará em torno de 10 minutos.

O exame de ressonância magnética, que tira "fotografias" do cérebro, é um exame de imagem, não invasivo. O (a) senhor (a) terá que deitar numa maca e será orientado a ficar imóvel enquanto a maca entra em um tubo que faz parte do equipamento. No tubo tem espaço suficiente para ficar confortável e respirar bem, entretanto, precisará ficar bem quieto e sem se mexer para as imagens saírem com boa definição. Além disso, terá que usar uma roupa apropriada para o exame, para que objetos como os metais não atrapalhem. Mas tudo isso será orientado por um médico responsável. Esse exame não traz risco para a vida, mas não poderá ser feito naqueles que usam marcapasso. Alguns desconfortos que o exame poderá causar, são: aquecimento leve em alguma parte do corpo, que poderá acabar apenas avisando para o funcionário sobre o ocorrido; o barulho que é feito pelo equipamento de ressonância, mas mesmo assim o (a) senhor (a) receberá um protetor para o ouvido; o desconforto que pode causar dentro do tubo que é fechado; e não poderá se mexer até terminar o exame, que dura aproximadamente 40 minutos. Com esse teste, será possível verificar se há alteração em alguma região do cérebro apenas pela análise das "fotos" tiradas. Esse exame será feito uma segunda vez, mais ou menos dois meses e meio depois. As imagens adquiridas não são com finalidade diagnóstica. No entanto, se alguma alteração importante for evidente nessas aquisições de pesquisa, o (a) senhor (a) será informado (a).

As atividades que serão feitas pelo computador podem ser de dois tipos, dependendo do grupo em que o (a) senhor (a) for alocado. Em um grupo, as atividades serão baseadas em jogos online, como forca, jogo da velha e outros semelhantes. No outro grupo, serão feitas atividades de um treinamento chamado Cogmed. Também são jogos, mas que foram desenvolvidos especificamente para a memória operacional. As atividades deverão ser feitas três vezes por semana, 30 minutos por dia, ao longo de 13 semanas. Esses jogos não trazem nenhum risco para o (a) senhor (a) e pode ser feito em casa, caso tenha prática com o computador, ou no ambulatório do Incor com equipamentos que vamos disponibilizar. Além disso, toda semana um tutor entrará em contato para tirar dúvidas e dar orientações.

Os principais benefícios que essa pesquisa trará para o (a) senhor (a) serão: 1) As avaliações psicológicas ajudarão a identificar se a pressão alta prejudica o funcionamento da sua mente, e 2) os exames de ressonância magnética vão mostrar se alguma região do cérebro está

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável.....

Rubrica do pesquisador.....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

lesionada. Já o treinamento Cogmed nos permitirá entender se os prejuízos causados na mente podem ser melhorados/reabilitados. Esses dados ajudarão a melhorar as orientações e os programas de intervenção oferecidos no Incor para os hipertensos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra. Maria Cláudia Irigoyen que pode ser encontrada no endereço: Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44 - Jardim Paulista - CEP - 05403-000, Laboratório de Hipertensão Experimental, Telefone(s) 2661-5083, e-mail: [maria.irigoyen@incor.usp.br](mailto:maria.irigoyen@incor.usp.br). Ou poderá entrar em contato com a doutoranda que conduzirá esse estudo, Regina Silva Paradela, Telefone: (11) 98864 8735, e-mail: [regina@paradela.net](mailto:regina@paradela.net). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesqadm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesqadm@hc.fm.usp.br)

A qualquer momento o (a) senhor (a) poderá retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo, e isso não prejudicará a continuidade do seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, e não será divulgada a identificação de nenhum paciente. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Nós nos comprometemos a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "Efeito do treinamento cogmed em hipertensos com déficit cognitivo". Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dra. Maria Cláudia Irigoyen) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Regina Silva Paradela) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

(\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

**Anexo II - Artigo aceito para publicação no Journal of Alzheimer's Disease****Relation of a socioeconomic index with cognitive function and neuroimaging in hypertensive individuals****Running title: Socioeconomic index and brain function**

Regina Silva **Paradela**. MSc. Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. ORCID 0000-0000-7036-6322.

Naomi Vidal **Ferreira**. PhD. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil/Adventist University of São Paulo, Engenheiro Coelho, SP, Brazil. ORCID 0000-0002-1557-7350.

Mariana Penteado **Nucci**. PhD. Laboratory of Medical Investigations on Magnetic Resonance Imaging (LIM-44), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil, ORCID: 0000-0002-1502-9215

Brenno **Cabella**. Ph.D. Institute of Theoretical Physics, São Paulo State University (IFT-UNESP), São Paulo, SP, BR. ORCID:0000-0003-2214-645X

Luiza Menoni **Martino**. Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. ORCID:

Laura Aló **Torres**. Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. ORCID: 0000-0001-8796-7684

Danielle Irigoyen da **Costa**. PhD. Brain Institute (InsCer), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, BR. ORCID 0000-0001-9078-7502

Fernanda Marciano **Consolim-Colombo**. MD, PhD. Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. ORCID:0000-0003-3220-019X

Claudia Kimie **Suemoto**. PhD. Division of Geriatrics, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil. ORCID: 0000-0002-5942-4778

Maria Claudia **Irigoyen**. MD, PhD. Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. ORCID:0000-0003-2097-3662

Correspondence address: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-900.

Telephone number: + 55 11 26615083

E-mail address: hipirigoyen@gmail.com

## **ABSTRACT**

**Background:** Socioeconomic factors are important contributors to brain health. However, data from developing countries (where social inequalities are the most prominent) are still scarce, particularly about hypertensive individuals.

**Objective:** To evaluate the relationship between socioeconomic index, cognitive function, and cortical brain volume, as well as determine whether white matter hyperintensities are mediators of the association of the socioeconomic index with cognitive function in hypertensive individuals.

**Methods:** We assessed 92 hypertensive participants (mean age =  $58 \pm 8.6$  years, 65.2% female). Cognitive evaluation and neuroimaging were performed and clinical and sociodemographic data were collected using questionnaires. A socioeconomic index was created using education, income, occupation (manual or non-manual work), and race. The associations of the socioeconomic index with cognitive performance and brain volume were investigated using linear regression models adjusted for age, sex, time of hypertension since diagnosis, and comorbidities. A causal mediation analysis was also conducted.

**Results:** Better socioeconomic status was associated with better visuospatial ability, executive function, and global cognition. We found associations between a better

socioeconomic index and a higher parietal lobe volume. White matter hyperintensities were also not mediators in the relationship between the socioeconomic index and cognitive performance.

**Conclusions:** Socioeconomic disadvantages are associated with worse cognitive performance and brain volume in individuals with hypertension.

**Keywords:** Social determinants of health, hypertension, cognitive dysfunction, executive function, brain volume, neuroimaging, white matter hyperintensities

## INTRODUCTION

Clinical conditions such as hypertension, diabetes, and stroke have been extensively associated with cognitive impairment and brain changes [1–4]. However, evidence has shown that socioeconomic conditions may play a significant role in the deterioration of brain health [5,6]. Social determinants are a group of factors apart from clinical variables that have a powerful role in health outcomes [7]. They are the sociodemographic conditions in which a person is born and lives [8]. These factors include poverty, sanitation, clean water, safe food, income, education, ethnicity, and working and housing conditions [8–10].

Some social determinants, mainly education, have been extensively associated with cognitive function and brain structure [11,12]. High levels of education and occupation, as well as higher income, are associated with better cognitive performance [13–15]. Likewise, fewer years of formal education, lower incomes, and lower occupational status are associated with a higher incidence of Alzheimer's disease [16] and cognitive impairment [17]. Discrimination associated with race/ethnicity has often been associated with adverse mental health outcomes [6,18,19]. However, the effect of these

socioeconomic variables on the brain function and structure of patients with hypertension has not yet been considered.

Another great concern regarding the relationship between social determinants and health is the large amount of evidence available from developed countries, whereas evidence from developing countries is scarce [9,20]. In addition, the isolated way in which socioeconomic variables have usually been considered in previous analyses is an important issue [11,12]. Considering a multi-risk socioeconomic score could better reflect the common effect of these variables on brain health. Therefore, the aim of this study was to evaluate the association of a socioeconomic index with cognitive performance and brain volume in hypertensive individuals, and whether this association between the socioeconomic index and cognitive performance can be mediated by white matter hyperintensities, a common condition associated with cognitive impairment [21] and hypertension [22].

## **METHODS**

### *Study design, participants, and ethical approval*

This cross-sectional study included patients from the hypertension unit of the São Paulo University Heart Institute. Participants were contacted and recruited via telephone calls between 2016 and 2019. A total of 394 patients were contacted by phone, and a brief explanation of the study protocol was provided. From this first contact, 102 patients agreed to participate in a face-to-face screening that comprised cognitive assessments, clinical examinations, and a sociodemographic questionnaire. Thereafter, magnetic resonance imaging was conducted on a subsample of 37 individuals.

Our inclusion criteria included those aged between 40 and 70 years and who had a previous diagnosis of hypertension (according to a medical diagnosis recorded in the hospital's database or a report of antihypertensive drug use), while the exclusion criteria



included those with less than 4 years of education, severe cognitive or communication impairments, and contraindications for performing magnetic resonance imaging (MRI). The protocol was approved by the local ethics committee (number 4266/15/093), and all participants provided written informed consent.

### *Cognitive evaluation*

Cognition was evaluated using the following neuropsychological tests: the Mini-Mental State Examination (MMSE), Rey Complex Figure Test (RCF), immediate and delayed recall of Stories A and B from the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), Digit Span Forward and Backward Subtests from the WMS-R, Letter-Number Sequencing from the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III), FAS letter fluency from the Controlled Oral Word Association Test, and Frontal Assessment Battery (FAB).

The MMSE is a screening test commonly used to assess global cognition. It is a 30-point scale, with higher scores indicating better performance [23].

For the RCF, the participants were asked to copy the figure that was presented to them. Approximately 20 to 30 minutes later, they were asked to recall and draw the figure again without looking at the figure presented earlier. The maximum score for this test was 35. The total score was based on the number of correctly recalled pieces. This test measures visuospatial abilities [24].

The immediate and delayed recall of Stories A and B from the WMS-R consisted of two short stories that the participant needed to listen to carefully and then recall. After 20 to 30 min, a delayed recall was requested. The score was based on the number of terms that the participant recalled. The maximum score was 25. This subtest was used to assess the subjects' memory [25].

The digit span forward and backward subtests from the WMS-R consisted of two lists of numeric strings. For the forward subtest, the participants were asked to listen to a numeric string and repeat it in the same order. For the backward subtest, the participants were asked to listen to a numeric string and repeat it in the opposite order. The score on each subtest consisted of the number of correctly remembered sequences. The maximum score for each test was 14. These subtests were used to assess executive functions, such as working memory and attention [25].

The Letter-Number Sequencing subtest from the WAIS-III consisted of sequences of numbers and letters. The participants were asked to listen to the sequence carefully and then repeat it in an organized manner. Numbers should have come first in an ascending order, and letters should have come last in an alphabetical order. The maximum score was 21. This test was used to assess the executive function [25].

The FAS letters fluency test consisted of asking participants to say as many words as possible, starting with the letter 'F,' 'A,' and 'S' for one minute for each letter. The final score was the sum of the number of correct words for each letter. This test was used to measure verbal fluency, language, and attention [25].

The FAB is a questionnaire composed of six subtests about similarities, verbal fluency (letter 'S' score from FAS letters fluency test), go/no-go tasks, and gripping behavior. These subtests were summed to obtain a total score of 18. The final score was the sum of correct answers. This test was used to measure executive function [26,27].

To make more standardized comparisons of the cognitive tests, a Z-score was calculated for each test by subtracting the participant's test score from the mean sample score and dividing the difference by the sample standard deviation (SD). Thus, a Z-score of -1 represents a cognitive performance that is 1 SD below the mean sample score for each test [28,29]. A composite memory Z-score was calculated by averaging the Z-scores of

the two parts of the stories' subtests from the WMS-R and then standardizing this mean [28]. The same was made for the two parts of the RCF to obtain a composite Z-score for visuospatial ability. The forward and backward digit span tests, Letter-Number Sequencing, FAS letters fluency test, and the FAB were taken together in a composite executive function Z-score.

### *Socioeconomic index*

Sociodemographic and clinical variables were self-reported. Socioeconomic variables included education, monthly household income in minimum wages, race, and occupation. The occupation was reported by the participant and later classified as manual (mainly requiring physical effort) or non-manual work (mainly requiring mental effort) by the researchers. These variables have been reported as important social determinants of health [9]. We assigned a score of 1 or 0 to each socioeconomic variable according to their positive or negative association with cognitive performance respectively [13–17]. For the quantitative variables, which were education and income, the cut-off was the median value, with 1 attributed to those equal or above the median and 0 to those below the median. We also attributed a score of 1 to patients classified as white or other and 0 to those classified as black or brown. We assigned a score of 1 for non-manual work and 0 for manual work. The social index variable was equal to the sum of the scores attributed to each of the four socioeconomic variables (Figure 1), with higher values indicating better socioeconomic status.

### *MRI*

A subsample of 37 participants was scanned using a 3.0 T MR system (Philips Achieva, Eindhoven, the Netherlands) that was equipped with 80 mT/m gradients and a 32-channel head coil. T1-weighted SENSE 3D images (repetition time/echo time of 7.0 / 3.2 ms, flip angle 8°, Sense 1.5, a field of view of 240 × 240, matrix 240 × 240, 180 slices of

1 mm each with no gap, voxel size of 1 mm<sup>3</sup>, and acquisition time 6.01 min) were acquired for morphometric brain analysis. Axial fluid-attenuated inversion recovery images were collected (TR/TE, 11000/130 ms; inversion time, 2800 ms; FOV, 230 × 183; matrix, 356 × 210; and 28 slices, 4.5 mm each with a 0.5 gap) to identify incidental findings, such as lacunar infarcts and white matter hyperintensities. All images were visually inspected by a board-certified neuroradiologist.

T1-weighted MRI data were analyzed using FreeSurfer version 6.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). The software provides a standard full processing pipeline for structural MRI data, including skull stripping, B1 bias field correction, gray-white matter and cerebrospinal fluid (CSF) segmentation, reconstruction of cortical surface models, and labeling of regions on the cortical surface and subcortical brain structures. Cortical parcellation was performed using the Destrieux atlas. Cortical thickness and volume were calculated, and their structures were measured bilaterally in all segments. For total brain volume, we considered the volume of all voxels of the brain segmentation without the ventricles, CSF, choroid plexus, and brain stem. For the hippocampus, frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, and occipital lobe volumes, we considered the sum of the regional volumes to produce global measures. All volumes were corrected for estimated total intracranial volume [30].

White matter hyperintensities (WMH) were defined according to the Fazekas scale [31,32]. Periventricular and deep WMHs were rated separately. Periventricular hyperintensities were scored as follows: 0 = absence, 1 = 'caps' or pencil-thin lining, 2 = smooth 'halo,' and 3 = irregular periventricular hyperintensities extending into the deep white matter. Deep WMH were scored as follows: 0 = absence, 1 = punctate foci, 2 = beginning confluence of foci, and 3 = large confluent areas. The total Fazekas score used in the analysis, ranging from 0 to 6, was obtained by summing the periventricular and deep white matter scores [33].

### *Other variables*

Possible confounding variables of the relationship between the socioeconomic index and cognitive performance included age, sex, the clinical variables that were grouped in the comorbidity index, and the duration of hypertension in years since the initial diagnosis.

The clinical variables grouped in the comorbidity index were body mass index (BMI), previous diagnosis of stroke or myocardial infarction, presence of diabetes or dyslipidemia defined by hypoglycemic and lipid-lowering drug use, and smoking status (never, current, or previous smoker). These variables were previously associated with cognitive impairment [2,23,34–36]. Thus, for the numeric BMI variable, the cut-off was the median value, with 0 attributed to those below the median and 1 to those equal or above the median. For dichotomous categorical variables (stroke, myocardial infarction, diabetes, and dyslipidemia), we assigned a score of 0 if the variable was absent and 1 if it was present. For smoking, we attributed a 0 to those defined as never smokers or those who had quit smoking for more than one year, and 1 to those who were current smokers or who had quit smoking for less than one year. The comorbidity index variable was equal to the sum of each index attributed to these six clinical variables (Figure 2), with higher values indicating higher cardiovascular comorbidity.

### *Statistical analysis*

To describe the quantitative variables, we used the mean and SD. Categorical variables are described as relative frequencies. Data distribution was determined using the Shapiro–Wilk test. The independent samples *t*-test, Mann–Whitney *U* test, and chi-square test were used to compare groups. To investigate the association of the socioeconomic index or their individual variables with cognitive performance and brain volume, we used linear regression models adjusted for age, sex, comorbidity index, and time since hypertension diagnosis. Normal quantile-quantile (Q-Q) plots of the residuals

and plots of the residuals versus the predicted values, as well as histograms of the residuals, were used to assess the assumptions of linear regression. The absence of multicollinearity was verified using variance inflation factor. The dependent variables were the composite Z-scores of the cognitive tests or cortical structure volumes (in mm<sup>3</sup>). We investigated whether WMH are mediators of the association between socioeconomic index and cognitive performance. The total Fazekas score for WMHs was used as a mediating factor. The mediation model comprised the direct effect of the socioeconomic index in the composite Z-scores of the cognitive tests and the indirect effect of the total Fazekas score in the composite Z-scores of the cognitive tests. Causal mediation analysis was performed with the “mediation” R package for causal mediation analysis [37,38]. Statistical analyses were performed using R software (version 4.0.0). The statistical significance was set at 5%.

## RESULTS

### *Sociodemographic and clinical characteristics of the sample*

Of the 102 participants screened, five participants who did not meet the educational level criteria, four that had incomplete cognitive test data, and one that did not have a hypertension diagnosis were excluded. Ninety-two participants met the eligibility criteria and were included in the analysis of this cross-sectional study (Figure 3). The sociodemographic and clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. The mean age of the sample was 58.0±8.6 years, and 65.2% were women. The mean duration devoted to education was 11.3±3.7 years. All participants had hypertension, with a mean time of diagnosis of 19.9±11.9 years, and diuretics were the most frequently prescribed drugs. The comparison of cognitive performance and sociodemographic and clinical characteristics between participants with and without MRI data is shown in Table 2. Most characteristics were similar, except for the participants' monthly household income, which was higher among participants who underwent MRI. Previous diagnosis of stroke was more common among participants who were not evaluated with MRI. In

this subsample with MRI data, 72.9% (n = 27) of the participants ranged from 0 to 2 on the Fazekas scale, and no evidence of brain lesions as lacunes in their cortical or cortico/subcortical regions, nor WMH lesions in their subcortical regions that resembled CSF signal intensity were observed.

#### *Socioeconomic index and cognitive performance*

Higher scores in the socioeconomic index were associated with better visuospatial ability ( $\beta = 0.29$ , 95% CI = 0.13 to 0.46,  $p < 0.001$ ), higher executive function ( $\beta = 0.35$ , 95% CI = 0.20 to 0.51,  $p < 0.001$ ), and higher global cognition z-scores ( $\beta = 0.33$ , 95% CI = 0.18 to 0.49,  $p < 0.001$ ) in the adjusted analyses for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidities. In contrast, the socioeconomic index was not associated with memory performance ( $\beta = 0.15$ , 95% CI = -0.02 to 0.32,  $p = 0.09$ ) (Table 3).

Individual socioeconomic variables were considered in a multivariate model adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidity index (Table 4). Higher education was an independent predictor for higher visuospatial ability ( $\beta = 0.11$ , 95% CI = 0.04 to 0.18,  $p < 0.01$ ), executive function ( $\beta = 0.09$ , 95% CI = 0.04 to 0.16,  $p < 0.001$ ), and global cognition z-scores ( $\beta = 0.10$ , 95% CI = 0.04 to 0.17,  $p < 0.01$ ). Higher income was an independent predictor of better executive function z-scores ( $\beta = 0.06$ , 95% CI = 0.01 to 0.11,  $p = 0.02$ ). Occupation status and race were not independently associated with any cognitive tests (Table 4). Furthermore, the associations between each isolated socioeconomic variable and cognitive functions were analyzed in separate models adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and the clinical comorbidity index, and are presented in Supplementary Table 1. Higher education was associated with better performance in all cognitive functions. The higher the income, the better the performance in terms of visuospatial ability, executive function, and global cognition. The non-manual work category of occupation was associated with better

memory performance, visuospatial ability, and executive function. Finally, non-black participants had higher global cognitive performance than black participants ( $p = 0.04$ ) (Supplementary Table 1). The interaction between the socioeconomic index and race was also analyzed, but there was no significant interaction of this term with any cognitive test (Supplementary Table 2).

#### *Socioeconomic index and brain volumes*

In the linear regression analysis adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and the clinical comorbidity index, we found that better socioeconomic index was associated with higher parietal lobe volume ( $\beta = 5557$ , 95% CI = 679 to 10434,  $p = 0.03$ ). However, we did not find an association between socioeconomic index and total brain ( $\beta = 38777$ , 95% CI = -10743 to 88297,  $p = 0.12$ ), temporal lobe ( $\beta = 3010$ , 95% CI = -769 to 6791,  $p = 0.11$ ), occipital lobe ( $\beta = 1749$ , 95% CI = -1256 to 4755,  $p = 0.24$ ), hippocampus ( $\beta = 253$ , 95% CI = -63 to 569,  $p = 0.11$ ), and gray ( $\beta = 21063$ , 95% CI = -6872 to 48999,  $p = 0.13$ ), and white matter volumes ( $\beta = 17456$ , 95% CI = -5394 to 40308,  $p = 0.13$ ) (Table 5).

#### *Mediation effects*

In a mediation model that comprises the socioeconomic index, WMH evaluated by the Fazekas score, and cognitive performance adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidity index, we found that WMH was not a mediator in the association of the socioeconomic index with visuospatial ability ( $\beta = -0.04$ , 95% CI = -0.14 to 0.00,  $p = 0.16$ ), executive function performance ( $\beta = -0.002$ , 95% CI = -0.04 to 0.03,  $p = 0.96$ ), or global cognition ( $\beta = 0.02$ , 95% CI = -0.03 to 0.11,  $p = 0.44$ ). We observed a direct effect of the socioeconomic index on visuospatial ability and executive function (Supplementary Table 3).

## **DISCUSSION**



In this cross-sectional study with hypertensive participants, we found that higher scores in the socioeconomic index (composed of education, income, occupation, and race) were independently associated with better performance in visuospatial ability, executive function, and global cognition. A higher socioeconomic index was independently associated with a higher parietal lobe volume. However, WMH was not a mediator of the association between socioeconomic index and cognition.

Several studies have shown that hypertension is an important risk factor for cognitive impairment and is associated with lower processing speed and executive function [1,23,39]. However, the impact of social factors on cognition in this population has not yet been considered. The idea that social determinants play an important role in health has been gaining traction in recent decades. In 2005, the World Health Organization launched a Commission on Social Determinants of Health to provide evidence and encourage public policies to decrease the impact of social inequalities on people's health worldwide [9]. In addition, the identification of social determinants in developing countries was particularly encouraged [9], since social inequalities are great in these settings, with rampant poverty affecting millions of people [9,20]. Thus, understanding the relationship between socioeconomic factors and cognition, especially in large developing countries like Brazil, which have the worst social inequalities in Latin America [40], is of paramount importance.

Socioeconomic status, usually measured by income, education or occupation, is among the most important determinants of health in almost every society worldwide (WHO Health Commission 2008) [41], and they are also the most common social factors associated with cognitive performance [13–15,17,42–44]. Both better education and occupation were associated with better global cognitive performance (composed of memory, executive function, visuospatial ability, and language) in participants without dementia [13]. In a large sample of Chinese middle-aged individuals, individuals with

higher self-reported financial status and whose parents had a higher education and engaged in non-agricultural work showed better baseline cognitive performance [45]. Other studies have also demonstrated the relationship between better socioeconomic status in childhood and better performance of executive functions later [46]. Similarly, we found an association between the socioeconomic index and visuospatial ability, executive function, and global cognition, but not memory. Memory impairments are commonly associated with neurodegenerative dementia, such as Alzheimer's disease [47], which can explain the lack of association in the adjusted analysis. Our multivariate analyses also showed an independent relationship between education and visuospatial ability, executive function, and global cognition, and an independent relationship between income and executive function. These results have already been demonstrated in previous studies [14,15], with education being the individual socioeconomic factor that is most associated with cognitive impairment and dementia [14,16]. In contrast, we need to highlight that no single socioeconomic variable reflects the complexity of social disadvantages. In addition, the effect of a single socioeconomic variable can often be overestimated when considered alone [48]. Therefore, combining socioeconomic factors may better reflect the cumulative effects of risk on health [49].

Racial and ethnic disparities are associated with higher rates of morbidity and mortality in the United States and globally [18,41,50]. According to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), the illiteracy rate and frequency of extreme poverty were higher among black and brown adults. This condition represents a barrier in accessing good education, better jobs, and sufficient income. Thus, understanding the complex ways in which race and socioeconomic status uniquely and in combination contribute to health outcomes is critical [41]. In this context, our results contribute to showing the association of these factors combined in an index and cognitive performance in individuals with hypertension, a disease that affects 32 million Brazilians [51] and is one of the main risk factors for dementia [52]. Poor access to healthcare and

low quality of life likely contribute to the association between lower socioeconomic index and worse cognitive performance in our findings, increasing the burden for this vulnerable population. It is important to note that race has no causal effect on brain function. Racism and discrimination greatly contribute to social disadvantages. Another important issue is the non-equivalence of socioeconomic indicators that were combined in the socioeconomic index (e.g., income and education) across racial groups [19,41,53]. Considering the above, race can interact with other socioeconomic factors and lead to different effects on health [44,54].

Many studies have shown associations between socioeconomic status and brain structure [55–57]. However, due to the diversity of these populations and the methodologies used, it is not possible to establish a specific relationship between socioeconomic status and certain brain regions [44]. In our study, we found an association between a higher socioeconomic index and a greater volume of the parietal lobe, a cortical region involved in visuospatial ability and attention [58,59], as well as some executive functions [60]. However, we did not find an association between the socioeconomic index and the volumes of the other brain lobes. In contrast, Waldstein et al. found that non-Hispanic whites with higher socioeconomic status had greater total brain, white matter, and gray matter volumes compared to white individuals with low socioeconomic status, and African Americans with low and high socioeconomic status [49]. Brain atrophy is usually associated with more severe deterioration, such as neuronal loss and dementia [61], but educational, occupational, and socioeconomic factors have contributed to minimizing cognitive decline, preclinical neurodegeneration, and slowing down the reduction in brain volume due to aging [62]. In particular, neuronal loss in the hippocampus has been linked to Alzheimer's disease [63,64], but functional changes in this structure precede structural changes (atrophy) [65], which may possibly explain the lack of association between the socioeconomic index and hippocampal volumes in our sample of individuals without dementia.

The pattern of cognitive changes associated with hypertension involves impairments in processing speed and executive function, a pattern that is more frequently found in cerebrovascular diseases [66]. The pathophysiological mechanisms of hypertension behind this pattern are not fully understood, but they are commonly associated with white matter lesions [67], small vessel diseases [68,69], and vascular lesions that are responsible for the detrimental effects on brain structure and function [70,71]. Many studies have shown that WMH are associated with impaired cognitive function [72], especially in individuals with hypertension [73]. Thus, we investigated whether WMH could mediate the relationship between socioeconomic index and cognitive performance. However, we did not find a mediation effect in our sample. Social risk factors seem to be independently associated with brain dysfunction, or vascular lesions other than WMH could indirectly affect this relationship. Another explanation may be that most participants in this subsample had mild effects on the Fazekas scale (72.9% ranged from 0 to 2 on the Fazekas scale), and we did not find evidence of lacunar infarcts in their cortical or cortico/subcortical regions. Although the Fazekas score is widely used to classify WMH [33,74–76], we did not compare this score with the WHM volume measurements using a computational quantitative program; this needs to be explored in future analyses.

Finally, we must highlight the limitations of the study. First, this was an observational study based on a cross-sectional analysis and it did not establish causation between the socioeconomic index and brain function. In addition, the small size of the sample is an important issue that will be improved with larger future samples. Although we adjusted our analyses for demographic and clinical variables, it is possible that unmeasured confounders were present. The clinical variables needed to be grouped in an index because of the limited sample size compared to the number of adjustments required in the statistical analysis. Thus, we were unable to include each clinical variable in the model. In addition, it was not possible to describe how controlled hypertension was because we did not measure the subjects' current blood pressures. However, the use of

antihypertensive drugs was described, and diuretics were the most frequently prescribed drugs. Finally, only a small subset of the sample underwent MRI evaluation. However, the characteristics of participants who underwent MRI were similar to those who did not undergo MRI, except for household income, which was higher among participants who received MRI, and previous diagnosis of stroke, which was more common among participants who were not evaluated with MRI. Although the Fazekas score is widely used to classify WMH, we did not compare this score with the WHM volume measurements using a computational quantitative program.

In conclusion, we found that higher socioeconomic index scores were associated with better visuospatial ability, executive function, and global cognition. WMH were not mediators of this association. Higher socioeconomic index scores were also associated with a greater parietal lobe volume. These findings suggest that social disadvantages are associated with brain dysfunction in individuals with hypertension or are associated with hypertensive vascular lesions other than WMH.

### **Acknowledgments**

This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – 88882.179915/2018-01, São Paulo Research Foundation (FAPESP) grant 2018/19006-2, and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) grant 307138/2015-1.

### **Conflict of interest/Disclosure statement**

The authors have no conflict of interest to report.

### **References**

- [1] Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sacczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A, American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on

Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council (2016) Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens Dallas Tex* 1979 **68**, e67–e94.

- [2] Zilliox LA, Chadrsekaran K, Kwan JY, Russell JW (2016) Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep* **16**, 87.
- [3] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M (2016) Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta* **1862**, 915–925.
- [4] Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, Sudre CH, Cash DM, Parker TD, Malone IB, Lu K, James S-N, Keshavan A, Murray-Smith H, Wong A, Buchanan SM, Keuss SE, Gordon E, Coath W, Barnes A, Dickson J, Modat M, Thomas D, Crutch SJ, Hardy R, Richards M, Fox NC, Schott JM (2019) Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol* **18**, 942–952.
- [5] Aggarwal NT, Everson-Rose SA, Evans DA (2015) Social Determinants, Race, and Brain Health Outcomes: Findings from the Chicago Health and Aging Project. *Curr Alzheimer Res* **12**, 622–631.
- [6] Alegría M, NeMoyer A, Falgàs Bagué I, Wang Y, Alvarez K (2018) Social Determinants of Mental Health: Where We Are and Where We Need to Go. *Curr Psychiatry Rep* **20**, 95.
- [7] Braveman P, Gottlieb L (2014) The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep Wash DC* 1974 **129 Suppl 2**, 19–31.
- [8] Spruce L (2019) Back to Basics: Social Determinants of Health. *AORN J* **110**, 60–69.
- [9] Marmot M (2005) Social determinants of health inequalities. *Lancet Lond Engl* **365**, 1099–1104.
- [10] Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S (2008) Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *The Lancet* **372**, 1661–1669.

- [11] Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F (1996) Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **60**, 628–633.
- [12] Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H, Dilharreguy B, Helmer C, Allard M, Dartigues J-F (2012) Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiol Aging* **33**, 423.e15–25.
- [13] Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Machulda M, Knopman DS, Mielke MM, Roberts RO, Geda YE, Rocca WA, Petersen RC, Jack CR (2014) Association of lifetime intellectual enrichment with cognitive decline in the older population. *JAMA Neurol* **71**, 1017–1024.
- [14] Contador I, Del Ser T, Llamas S, Villarejo A, Benito-León J, Bermejo-Pareja F (2017) Impact of literacy and years of education on the diagnosis of dementia: A population-based study. *J Clin Exp Neuropsychol* **39**, 112–119.
- [15] Shen X, Cox SR, Adams MJ, Howard DM, Lawrie SM, Ritchie SJ, Bastin ME, Deary IJ, McIntosh AM, Whalley HC (2018) Resting-State Connectivity and Its Association With Cognitive Performance, Educational Attainment, and Household Income in the UK Biobank. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* **3**, 878–886.
- [16] Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, Pilgrim DM, Taylor JO (1997) Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol* **54**, 1399–1405.
- [17] Brody DJ, Kramarow EA, Taylor CA, McGuire LC (2019) Cognitive Performance in Adults Aged 60 and Over: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014. *Natl Health Stat Rep* 1–23.
- [18] Berger M, Sarnyai Z (2015) “More than skin deep”: stress neurobiology and mental health consequences of racial discrimination. *Stress Amst Neth* **18**, 1–10.

- [19] Pachter LM, Caldwell CH, Jackson JS, Bernstein BA (2018) Discrimination and Mental Health in a Representative Sample of African-American and Afro-Caribbean Youth. *J Racial Ethn Health Disparities* **5**, 831–837.
- [20] Eshetu EB, Woldesenbet SA (2011) Are there particular social determinants of health for the world's poorest countries? *Afr Health Sci* **11**, 108–115.
- [21] Hu H-Y, Ou Y-N, Shen X-N, Qu Y, Ma Y-H, Wang Z-T, Dong Q, Tan L, Yu J-T (2021) White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev* **120**, 16–27.
- [22] Zhao Y, Ke Z, He W, Cai Z (2019) Volume of white matter hyperintensities increases with blood pressure in patients with hypertension. *J Int Med Res* **47**, 3681–3689.
- [23] Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memória CM, Machado MF, Macedo TA, Shu EBS, Massaro AR, Nitrini R, Mansur AJ, Bortolotto LA (2017) Hypertension Severity Is Associated With Impaired Cognitive Performance. *J Am Heart Assoc* **6**,.
- [24] Dwan TM, Ownsworth T, Chambers S, Walker DG, Shum DHK (2015) Neuropsychological assessment of individuals with brain tumor: comparison of approaches used in the classification of impairment. *Front Oncol* **5**, 56.
- [25] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O (2006) *A compendium of Neuropsychological Tests*, Oxford University Press, New York.
- [26] Cunha PJ, Nicastrì S, de Andrade AG, Bolla KI (2010) The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav* **35**, 875–881.
- [27] Yamashiro K, Tanaka R, Okuma Y, Shimura H, Ueno Y, Miyamoto N, Urabe T, Hattori N (2014) Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function in the nondemented elderly with small vessel disease. *Cerebrovasc Dis Extra* **4**, 212–220.



- [28] Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, Griswold M, Gottesman RF, Wagenknecht LE, Windham BG, Selvin E (2014) Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med* **161**, 785–793.
- [29] de Souza-Talarico JN, Suemoto CK, Santos IS, Griep RH, Yamaguti STF, Lotufo PA, Bensenõr IJM (2020) Work-related stress and cognitive performance among middle-aged adults: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Stress Health J Int Soc Investig Stress* **36**, 19–30.
- [30] Yasar S, Moored KD, Adam A, Zabel F, Chuang Y-F, Varma VR, Carlson MC (2020) Angiotensin II Blood Levels Are Associated with Smaller Hippocampal and Cortical Volumes in Cognitively Normal Older Adults. *J Alzheimers Dis JAD* **75**, 521–529.
- [31] Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, Lechner H (1988) White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke* **19**, 1285–1288.
- [32] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA (1987) MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* **149**, 351–356.
- [33] Valdés Hernández M del C, Morris Z, Dickie DA, Royle NA, Muñoz Maniega S, Aribisala BS, Bastin ME, Deary IJ, Wardlaw JM (2013) Close correlation between quantitative and qualitative assessments of white matter lesions. *Neuroepidemiology* **40**, 13–22.
- [34] Concha-Cisternas Y, Lanuza F, Waddell H, Sillars A, Leiva AM, Troncoso C, Martinez MA, Villagrán M, Mardones L, Martorell M, Nazar G, Ulloa N, Labraña AM, Diaz-Martinez X, Sadarangani K, Alvarez C, Ramirez-Campillo R, Garrido-Mendez A, Luarte C, Ho F, Gray SR, Petermann-Rocha F, Celis-Morales C (2019) Association between adiposity levels and cognitive impairment in the Chilean older adult population. *J Nutr Sci* **8**, e33.

- [35] Levine DA, Davydow DS, Hough CL, Langa KM, Rogers MAM, Iwashyna TJ (2014) Functional disability and cognitive impairment after hospitalization for myocardial infarction and stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **7**, 863–871.
- [36] Ma C, Yin Z, Zhu P, Luo J, Shi X, Gao X (2017) Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly. *Mol Neurodegener* **12**, 24.
- [37] Imai K, Keele L, Tingley D (2010) A general approach to causal mediation analysis. *Psychol Methods* **15**, 309–334.
- [38] Tingley D, Yamamoto T, Hirose K, Keele L, Imai K (2014) mediation: R Package for Causal Mediation Analysis. *J Stat Softw* **59**, 1–38.
- [39] Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ (1995) The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* **274**, 1846–1851.
- [40] Tramujas Vasconcellos Neumann L, Albert SM (2018) Aging in Brazil. *The Gerontologist* **58**, 611–617.
- [41] Williams DR, Priest N, Anderson N (2016) Understanding Associations between Race, Socioeconomic Status and Health: Patterns and Prospects. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc* **35**, 407–411.
- [42] Rodriguez FS, Zheng L, Chui HC, Aging Brain: Vasculature, Ischemia, and Behavior Study (2019) Psychometric Characteristics of Cognitive Reserve: How High Education Might Improve Certain Cognitive Abilities in Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* **47**, 335–344.
- [43] Lee S, Kawachi I, Berkman LF, Grodstein F (2003) Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *Am J Epidemiol* **157**, 712–720.
- [44] Farah MJ (2017) The Neuroscience of Socioeconomic Status: Correlates, Causes, and Consequences. *Neuron* **96**, 56–71.
- [45] Sha T, Yan Y, Cheng W (2018) Associations of childhood socioeconomic status with mid-life and late-life cognition in Chinese middle-aged and older population based on a 5-year period cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* **33**, 1335–1345.

- [46] Last BS, Lawson GM, Breiner K, Steinberg L, Farah MJ (2018) Childhood socioeconomic status and executive function in childhood and beyond. *PLoS One* **13**, e0202964.
- [47] Jahn H (2013) Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* **15**, 445–454.
- [48] Adler N, Bush NR, Pantell MS (2012) Rigor, vigor, and the study of health disparities. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109 Suppl 2**, 17154–17159.
- [49] Waldstein SR, Dore GA, Davatzikos C, Katzel LI, Gullapalli R, Seliger SL, Kouo T, Rosenberger WF, Erus G, Evans MK, Zonderman AB (2017) Differential Associations of Socioeconomic Status With Global Brain Volumes and White Matter Lesions in African American and White Adults: the HANDLS SCAN Study. *Psychosom Med* **79**, 327–335.
- [50] Williams DR (2012) Miles to go before we sleep: racial inequities in health. *J Health Soc Behav* **53**, 279–295.
- [51] Nascimento BR, Brant LCC, Yadgir S, Oliveira GMM, Roth G, Glenn SD, Mooney M, Naghavi M, Passos VMA, Duncan BB, Silva DAS, Malta DC, Ribeiro ALP (2020) Trends in prevalence, mortality, and morbidity associated with high systolic blood pressure in Brazil from 1990 to 2017: estimates from the “Global Burden of Disease 2017” (GBD 2017) study. *Popul Health Metr* **18**, 17.
- [52] Walker KA, Power MC, Gottesman RF (2017) Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep* **19**, 24.
- [53] Williams DR, Mohammed SA, Leavell J, Collins C (2010) Race, socioeconomic status, and health: complexities, ongoing challenges, and research opportunities. *Ann N Y Acad Sci* **1186**, 69–101.
- [54] Braveman PA, Cubbin C, Egerter S, Chideya S, Marchi KS, Metzler M, Posner S (2005) Socioeconomic status in health research: one size does not fit all. *JAMA* **294**, 2879–2888.

- [55] Blair C, Raver CC (2016) Poverty, Stress, and Brain Development: New Directions for Prevention and Intervention. *Acad Pediatr* **16**, S30–S36.
- [56] Holz NE, Boecker R, Hohm E, Zohsel K, Buchmann AF, Blomeyer D, Jennen-Steinmetz C, Baumeister S, Hohmann S, Wolf I, Plichta MM, Esser G, Schmidt M, Meyer-Lindenberg A, Banaschewski T, Brandeis D, Laucht M (2015) The long-term impact of early life poverty on orbitofrontal cortex volume in adulthood: results from a prospective study over 25 years. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* **40**, 996–1004.
- [57] Brito NH, Noble KG (2014) Socioeconomic status and structural brain development. *Front Neurosci* **8**, 276.
- [58] Ghanavati E, Salehinejad MA, Nejati V, Nitsche MA (2019) Differential role of prefrontal, temporal and parietal cortices in verbal and figural fluency: Implications for the supramodal contribution of executive functions. *Sci Rep* **9**, 3700.
- [59] Behrmann M, Geng JJ, Shomstein S (2004) Parietal cortex and attention. *Curr Opin Neurobiol* **14**, 212–217.
- [60] Curtis CE (2006) Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience* **139**, 173–180.
- [61] Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012) MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology* **78**, 84–90.
- [62] Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL (2008) Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol* **65**, 113–120.
- [63] Padurariu M, Ciobica A, Mavroudis I, Fotiou D, Baloyannis S (2012) Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub* **24**, 152–158.
- [64] Mu Y, Gage FH (2011) Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* **6**, 85.

- [65] Ferrari BL, Neto G de CC, Nucci MP, Mamani JB, Lacerda SS, Felício AC, Amaro E, Gamarra LF (2019) The accuracy of hippocampal volumetry and glucose metabolism for the diagnosis of patients with suspected Alzheimer's disease, using automatic quantitative clinical tools. *Medicine (Baltimore)* **98**, e17824.
- [66] O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST (2003) Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* **2**, 89–98.
- [67] Sierra C (2014) Essential hypertension, cerebral white matter pathology and ischemic stroke. *Curr Med Chem* **21**, 2156–2164.
- [68] Pantoni L (2010) Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* **9**, 689–701.
- [69] Liu Y, Dong Y-H, Lyu P-Y, Chen W-H, Li R (2018) Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chin Med J (Engl)* **131**, 615–619.
- [70] Alosco ML, Gunstad J, Xu X, Clark US, Labbe DR, Riskin-Jones HH, Terrero G, Schwarz NF, Walsh EG, Poppas A, Cohen RA, Sweet LH (2014) The impact of hypertension on cerebral perfusion and cortical thickness in older adults. *J Am Soc Hypertens JASH* **8**, 561–570.
- [71] Meissner A (2016) Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* **42**, 255–262.
- [72] Prins ND, Scheltens P (2015) White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol* **11**, 157–165.
- [73] Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin J-M, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F (2009) Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* **40**, 1229–1236.
- [74] Aeschbacher S, Blum S, Meyre PB, Coslovsky M, Vischer AS, Sinnecker T, Rodondi N, Beer JH, Moschovitis G, Moutzouri E, Hunkeler C, Burkard T, Eken C, Roten L,

Zuern CS, Sticherling C, Wuerfel J, Bonati LH, Conen D, Osswald S, Kühne M, Swiss-AF Investigators\* (2021) Blood Pressure and Brain Lesions in Patients With Atrial Fibrillation. *Hypertens Dallas Tex 1979* **77**, 662–671.

- [75] Wang Y, Yang Y, Wang T, Nie S, Yin H, Liu J (2020) Correlation between White Matter Hyperintensities Related Gray Matter Volume and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* **29**, 105275.
- [76] Honningsvåg L-M, Håberg AK, Hagen K, Kvistad KA, Stovner LJ, Linde M (2018) White matter hyperintensities and headache: A population-based imaging study (HUNT MRI). *Cephalalgia Int J Headache* **38**, 1927–1939.

## Tables

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample (n= 92).

<b>Variables</b>	<b>Mean (SD) or n (%)</b>
Age (years), mean (SD)	58.07 (8.6)
Female, n (%)	60 (65.2)
Race, n (%)	
White	43 (46.7)
Black	24 (26.1)
Brown	22 (23.9)
Others	3 (3.3)
Schooling (years), mean (SD)	11.29 (3.8)
Monthly income (USD*), mean (SD)	840 (761)
Diabetes, n (%)	22 (23.9)
Dyslipidemia, n (%)	46 (50)
Stroke, n (%)	8 (8.7)
Myocardial infarction, n (%)	5 (5.4)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	30.10 (5.5)
Smoking, n (%)	
Never	52 (56.5)
Current	9 (9.8)
Previous	31 (33.7)
Years since Hypertension diagnosis, mean (SD)	20 (12)
Number of drugs, mean (SD)	5.02 (2.6)
Most-used drugs, n (%)	
ARB	48 (52.2)
ACEI	38 (41.3)
Diuretics	64 (69.6)
CCB	47 (51.1)
BB	43 (46.7)
Others	55 (59.8)

\*1 USD = 5.59 Real; BMI = body mass index; ARB = angiotensin II receptor blockers; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; CCB = calcium-channel blockers; BB = beta-blockers.

Table 2. Comparison between samples with and without MRI.

<b>Variables</b>	<b>Without MRI (n = 55)</b>	<b>With MRI (n = 37)</b>	<b>P</b>
Age (years), median (IQR)	60 (13.5)	59 (14)	0.77
Female, n (%)	34 (36.96)	26 (28.26)	0.54
Race, n (%)			0.19
White	27 (29.4)	16 (17.4)	
Black	17 (18.5)	7 (7.6)	
Brown	9 (9.8)	13 (14.1)	
Others	2 (2.2)	1 (1.1)	
Schooling (years), median (IQR)	12 (3)	12 (5)	0.76
Monthly income (USD*), median (IQR)	536 (469)	894 (626)	0.02
Diabetes, n (%)	16 (17.4)	6 (6.5)	0.24
Dyslipidemia, n (%)	29 (31.5)	17 (18.5)	0.67
Stroke, n (%)	8 (8.7)	0 (0)	0.04
Myocardial infarction, n (%)	4 (4.4)	1 (1.1)	0.63
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	29.8 (7.1)	31.2 (8.2)	0.40
Smoking, n (%)			0.86
Never	30 (32.6)	22 (23.9)	
Current	6 (6.5)	3 (3.3)	
Previous	19 (20.7)	12 (13.0)	
Years since Hypertension diagnosis, mean (SD)	21.73 (12.7)	17.31 (10.5)	0.08
Number of drugs, median (IQR)	5 (3)	4 (3)	0.08
Most-used drugs, n (%)			
ARB	28 (30.4)	20 (21.7)	0.93
ACEI	24 (26.1)	14 (15.2)	0.73
Diuretics	37 (40.2)	27 (29.4)	0.72
CCB	30 (32.6)	17 (18.5)	0.55
BB	25 (27.2)	18 (19.6)	0.92
Others	34 (37.0)	21 (22.8)	0.78
Memory, mean (SD)	-0.06 (1.0)	0.1 (1.0)	0.43
Visuospatial ability, mean (SD)	-0.01 (1.1)	0.02 (0.8)	0.84
Executive Function, mean (SD)	0.03 (1.1)	-0.05 (0.8)	0.62
MEEM, median (IQR)	0.18 (1.3)	0.18 (1.3)	0.17



\*1 USD = 5.59 Real; IQR = Interquartile range; BMI = body mass index; ARB = angiotensin II receptor blockers; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; CCB = calcium-channel blockers; BB = beta-blockers; MMSE = mini-mental state examination.

Table 3. Association between socioeconomic index and cognitive performance (n = 92).

Cognitive domains	Socioeconomic index								
	Model 1			Model 2			Model 3		
	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>
Memory	0.17	0.01 to 0.33	0.04	0.16	-0.00 to 0.33	0.05	0.15	-0.02 to 0.32	0.09
Visuospatial ability	0.26	0.10 to 0.42	0.001	0.29	0.14 to 0.45	<0.001	0.29	0.13 to 0.46	<0.001
Executive Function	0.36	0.22 to 0.51	<0.001	0.37	0.22 to 0.51	<0.001	0.35	0.20 to 0.51	<0.001
Global Cognition	0.35	0.21 to 0.50	<0.001	0.35	0.20 to 0.50	<0.001	0.33	0.18 to 0.49	<0.001

Model 1: Unadjusted linear regression model

Model 2: Linear regression model adjusted for age and sex

Model 3: Linear regression model adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidity index

Table 4. Association between socioeconomic index variables and cognitive performance (n = 92).

Cognitive domains	Education			Income			Occupation			Race		
	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>
Memory	0.05	-0.02 to 0.12	0.15	0.02	-0.08 to 0.04	0.43	0.36	-0.13 to 0.84	0.15	0.18	-0.60 to 0.25	0.40
Visuospatial ability	0.11	0.04 to 0.18	<0.01	0.01	-0.06 to 0.04	0.61	0.17	-0.28 to 0.63	0.45	0.12	-0.28 to 0.52	0.55
Executive Function	0.09	0.04 to 0.16	<0.01	0.06	0.01 to 0.11	0.02	0.11	-0.31 to 0.52	0.61	0.01	-0.38 to 0.35	0.95
Global Cognition	0.10	0.04 to 0.17	<0.01	0.01	-0.05 to 0.06	0.82	0.01	-0.43 to 0.45	0.95	0.33	-0.06 to 0.71	0.09

All socioeconomic variables in the table were considered predictors in a multivariate linear regression model adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidity index. Reference category for occupation: manual work; reference category for race: black.

Table 5. Association between socioeconomic index and brain volumes (n = 37).

	Socioeconomic Index			Comorbidity Index		
	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>
Total brain (mm <sup>3</sup> )	38777	-10743 to 88297	0.12	34540	-19342 to 88422	0.20
Frontal lobe (mm <sup>3</sup> )	2852	-2342 to 8047	0.27	1289	-4362 to 6941	0.64
Parietal lobe (mm <sup>3</sup> )	5557	679 to 10434	0.03	2728	-2578 to 8035	0.30
Temporal lobe (mm <sup>3</sup> )	3010	-769 to 6791	0.11	1634	-2478 to 5747	0.42
Occipital lobe (mm <sup>3</sup> )	1749	-1256 to 4755	0.24	2241	-1028 to 5512	0.17
Hippocampus (mm <sup>3</sup> )	253	-63 to 569	0.11	154	-190 to 498	0.37
Gray matter (mm <sup>3</sup> )	21063	-6872 to 48999	0.13	14533	-15863 to 44930	0.34
White matter (mm <sup>3</sup> )	17456	-5394 to 40308	0.13	20223	-4640 to 45088	0.11

Linear regression model adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidity index



Figure 1. Variables and score system used to build the socioeconomic index.

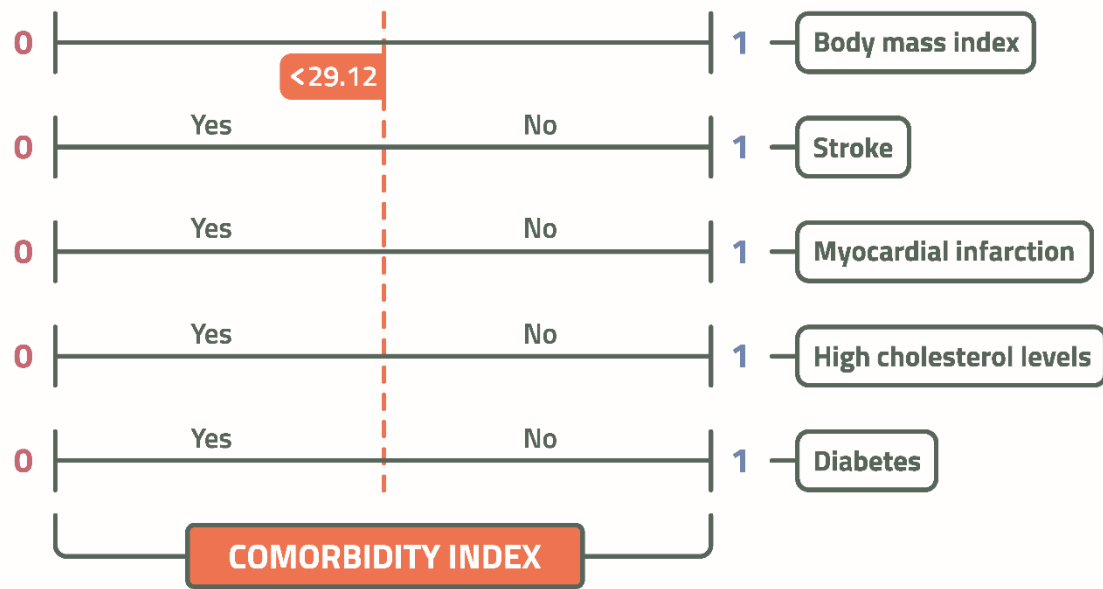


Figure 2. Variables and score system used to build the clinical comorbidity index.

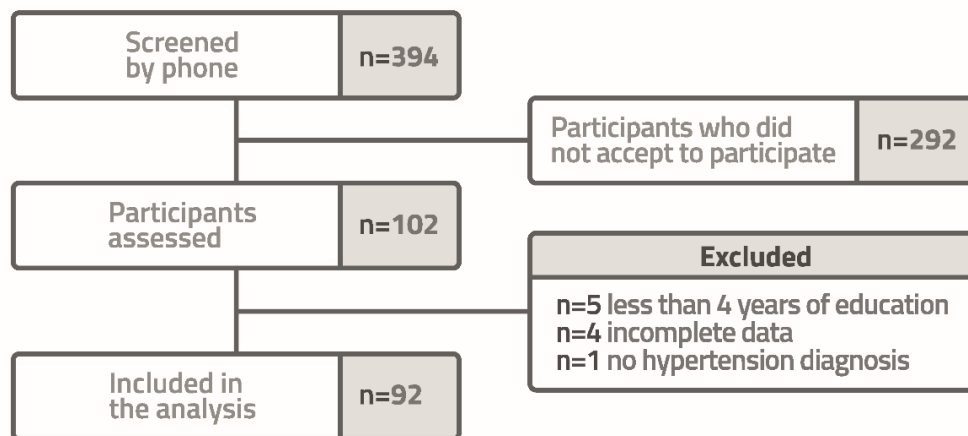


Figure 3. Flowchart of the study participants

### Supplementary Material

Supplementary Table 1. Associations between socioeconomic factors and cognitive performance (n = 92)

Cognitive domains	Model 1			Model 2			Model 3			Model 4		
	Education			Income			Occupation			Race		
	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>
Memory	0.06	0.00 to 0.12	0.04	0.01	-0.04 to 0.07	0.64	0.44	0.02 to 0.87	0.04	0.10	-0.53 to 0.33	0.63
Visuospatial ability	0.12	0.06 to 0.17	<0.001	0.04	-0.02 to 0.09	0.17	0.50	0.08 to 0.92	0.02	0.21	-0.21 to 0.64	0.32
Executive Function	0.13	0.08 to 0.18	<0.001	0.10	0.05 to 0.15	<0.001	0.59	0.19 to 0.99	0.00	0.07	-0.35 to 0.49	0.75
Global Cognition	0.11	0.06 to 0.16	<0.001	0.05	-0.00 to 0.10	0.05	0.40	-0.01 to 0.81	0.05	0.43	0.02 to 0.84	0.04

Each sociodemographic variable was considered as a predictor in linear regression models adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidity index.

Reference category for occupation: manual work; reference category for race: Black.

Supplementary Table 2. Association of the interaction between socioeconomic index and race (n = 92).

Cognitive domains	Socioeconomic Index			Socioeconomic Index*Race		
	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>
Memory	0.24	-0.04 to 0.52	0.09	-0.01	-0.39 to 0.37	0.94
Visuospatial ability	0.37	0.09 to 0.64	<0.01	-0.06	-0.43 to 0.30	0.73
Executive Function	0.42	0.18 to 0.66	<0.001	0.07	-0.26 to 0.40	0.67
Global Cognition	0.41	0.16 to 0.67	<0.01	-0.15	-0.50 to 0.19	0.38

Linear regression model adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidity index. The socioeconomic index considered as a predictor was composed of education, income, and occupation status. Socioeconomic Index\*Race: Interaction between socioeconomic index and race.



Supplementary Table 3. Direct and indirect effects of white matter hyperintensities (WMH) on the association between the socioeconomic index and cognitive performance (n = 37).

	Visuospatial ability			Executive function			Global cognition		
	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>
WMH (indirect effect)	-	-0.14 to 0.04	0.16	-	-0.04 to 0.03	0.96	-	-0.03 to 0.11	0.44
Socioeconomic index (direct effect)	0.37	0.18 to 0.62	<0.001	0.36	0.21 to 0.54	<0.001	0.19	0.00 to 0.35	0.08
Total effect	0.34	0.11 to 0.61	<0.001	0.36	0.20 to 0.53	<0.001	0.22	0.03 to 0.41	0.04

Model adjusted for age, sex, time since hypertension diagnosis, and clinical comorbidity index

## 9. REFERÊNCIAS

1. Nascimento BR, Brant LCC, Yadgir S, Oliveira GMM, Roth G, Glenn SD, et al. Trends in prevalence, mortality, and morbidity associated with high systolic blood pressure in Brazil from 1990 to 2017: estimates from the “Global Burden of Disease 2017” (GBD 2017) study. *Popul Health Metr.* 30 de setembro de 2020;18(Suppl 1):17.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation.* 25 de janeiro de 2000;101(3):329–35.
3. Secondary Arterial Hypertension: When, Who, and How to Screen? [Internet]. American College of Cardiology. [citado 13 de maio de 2021]. Disponível em: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2014/01/15/secondary-arterial-hypertension-when-who-and-how-to-screen>
4. van der Veen Pieterella H., Geerlings Mirjam I., Visseren Frank L.J., Nathoe Hendrik M., Mali Willem P.T.M., van der Graaf Yolanda, et al. Hypertensive Target Organ Damage and Longitudinal Changes in Brain Structure and Function. *Hypertension.* 1º de dezembro de 2015;66(6):1152–8.
5. Dichgans Martin, Leys Didier. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res.* 3 de fevereiro de 2017;120(3):573–91.
6. Wiesmann M, Kiliaan AJ, Claassen JAHR. Vascular aspects of cognitive impairment and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* novembro de 2013;33(11):1696–706.
7. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens Dallas Tex* 1979. dezembro de 2016;68(6):e67–94.
8. Wilkie F, Eisdorfer C. Intelligence and blood pressure in the aged. *Science.* 28 de maio de 1971;172(3986):959–62.
9. Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and Cognitive Functioning: A Perspective in Historical Context. *Hypertension.* agosto de 2012;60(2):260–8.

10. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, 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. *J Am Geriatr Soc.* março de 2008;56(3):501–9.
11. Shehab A, Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 11 de janeiro de 2011;11:3.
12. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memória CM, Machado MF, et al. Hypertension Severity Is Associated With Impaired Cognitive Performance. *J Am Heart Assoc.* 11 de janeiro de 2017;6(1).
13. Mahoney JR, Verghese J, Goldin Y, Lipton R, Holtzer R. Alerting, orienting, and executive attention in older adults. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* setembro de 2010;16(5):877–89.
14. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens.* março de 2011;24(3):299–303.
15. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 12 de fevereiro de 2019;321(6):553–61.
16. 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.* 15 de setembro de 1993;138(6):353–64.
17. Korf ESC, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertens Dallas Tex 1979.* julho de 2004;44(1):29–34.
18. Launer LJ, Hughes T, Yu B, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertens Dallas Tex 1979.* junho de 2010;55(6):1352–9.
19. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev.* agosto de

- 2017;79:66–86.
20. Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep.* dezembro de 2013;15(6):547–58.
  21. Saxby BK, Harrington F, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Effects of hypertension on attention, memory, and executive function in older adults. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* novembro de 2003;22(6):587–91.
  22. Waldstein SR, Ryan CM, Manuck SB, Parkinson DK, Bromet EJ. Learning and memory function in men with untreated blood pressure elevation. *J Consult Clin Psychol.* agosto de 1991;59(4):513–7.
  23. Waldstein SR, Jennings JR, Ryan CM, Muldoon MF, Shapiro AP, Polefrone JM, et al. Hypertension and neuropsychological performance in men: Interactive effects of age. *Health Psychol.* 1996;15(2):102–9.
  24. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135–68.
  25. Grant H, Bhambhani Y, Singhal A. Hemodynamic changes in the prefrontal cortex during working memory in essential hypertension. *J Am Soc Hypertens JASH.* agosto de 2015;9(8):628–39.
  26. Cipolla MJ. Control of Cerebral Blood Flow [Internet]. *The Cerebral Circulation.* Morgan & Claypool Life Sciences; 2009 [citado 14 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53082/>
  27. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas.* agosto de 1998;19(3):305–38.
  28. Sierra C, López-Soto A, Coca A. Connecting cerebral white matter lesions and hypertensive target organ damage. *J Aging Res.* 2011;2011:438978.
  29. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc.* 23 de junho de 2015;4(6):001140.
  30. Hu H-Y, Ou Y-N, Shen X-N, Qu Y, Ma Y-H, Wang Z-T, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev.* janeiro de 2021;120:16–27.
  31. Zhao Y, Ke Z, He W, Cai Z. Volume of white matter hyperintensities

- increases with blood pressure in patients with hypertension. *J Int Med Res.* agosto de 2019;47(8):3681–9.
32. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant.* dezembro de 2018;27(12):1711–22.
  33. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cereb Cortex.* 1º de novembro de 2005;15(11):1676–89.
  34. Raz N, Rodrigue KM, Haacke EM. Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Ann N Y Acad Sci.* fevereiro de 2007;1097:84–93.
  35. Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Acker JD. Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology.* março de 2007;21(2):149–57.
  36. Strassburger TL, Lee HC, Daly EM, Szczepanik J, Krasuski JS, Mentis MJ, et al. Interactive effects of age and hypertension on volumes of brain structures. *Stroke.* julho de 1997;28(7):1410–7.
  37. Chen X, Wen W, Anstey KJ, Sachdev PS. Effects of cerebrovascular risk factors on gray matter volume in adults aged 60-64 years: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Res.* 30 de outubro de 2006;147(2–3):105–14.
  38. Obisesan TO. Hypertension and Cognitive Function. *Clin Geriatr Med.* maio de 2009;25(2):259–88.
  39. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet Lond Engl.* 2020;396(10248):413–46.
  40. International AD, Patterson C. World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers. 21 de setembro de 2018 [citado 24 de maio de 2021]; Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>
  41. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene M-R, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med.* 14 de outubro de 2002;162(18):2046–52.

42. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 12 de maio de 2003;163(9):1069–75.
43. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* maio de 2003;21(5):875–86.
44. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* agosto de 2008;7(8):683–9.
45. Kherada N, Heimowitz T, Rosendorff C. Antihypertensive Therapies and Cognitive Function: a Review. *Curr Hypertens Rep.* outubro de 2015;17(10):79.
46. Verhaaren BFJ, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertens Dallas Tex* 1979. junho de 2013;61(6):1354–9.
47. Miotto EC, Serrao VT, Guerra GB, Lúcia MCS de, Scaff M, Miotto EC, et al. Cognitive rehabilitation of neuropsychological deficits and mild cognitive impairment: A review of the literature. *Dement Amp Neuropsychol.* junho de 2008;2(2):139–45.
48. Basford JR, Malec JF. Brief overview and assessment of the role and benefits of cognitive rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* junho de 2015;96(6):977–80.
49. Cipriani G, Bianchetti A, Trabucchi M. Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer’s disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr.* dezembro de 2006;43(3):327–35.
50. Talassi E, Guerreschi M, Feriani M, Fedi V, Bianchetti A, Trabucchi M. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44 Suppl 1:391–9.

51. Winocur G, Craik FIM, Levine B, Robertson IH, Binns MA, Alexander M, et al. Cognitive rehabilitation in the elderly: overview and future directions. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. janeiro de 2007;13(1):166–71.
52. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 13 de novembro de 2002;288(18):2271–81.
53. Levine B, Stuss DT, Winocur G, Binns MA, Fahy L, Mandic M, et al. Cognitive rehabilitation in the elderly: effects on strategic behavior in relation to goal management. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. janeiro de 2007;13(1):143–52.
54. Carlier J, Giorgetti R, Vari MR, Pirani F, Ricci G, Busardò FP. Use of cognitive enhancers: methylphenidate and analogs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. janeiro de 2019;23(1):3–15.
55. Baddeley A. Working memory. *Science*. 31 de janeiro de 1992;255(5044):556–9.
56. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 1º de novembro de 2000;4(11):417–23.
57. Løhaugen GCC, Antonsen I, Håberg A, Gramstad A, Vik T, Brubakk A-M, et al. Computerized working memory training improves function in adolescents born at extremely low birth weight. *J Pediatr*. abril de 2011;158(4):555-561.e4.
58. Chacko A, Bedard AC, Marks DJ, Feirsen N, Uderman JZ, Chimiklis A, et al. A randomized clinical trial of Cogmed Working Memory Training in school-age children with ADHD: a replication in a diverse sample using a control condition. *J Child Psychol Psychiatry*. março de 2014;55(3):247–55.
59. Schatz J, Kramer JH, Ablin A, Matthay KK. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*. abril de 2000;14(2):189–200.
60. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. junho de 2009;39(6):889–905.
61. Björkdahl A, Akerlund E, Svensson S, Esbjörnsson E. A randomized study of computerized working memory training and effects on functioning in everyday life for patients with brain injury. *Brain Inj*. 2013;27(13–14):1658–

- 65.
62. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: A reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci.* fevereiro de 2001;24(1):87–114.
63. Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Training of working memory in children with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol.* setembro de 2002;24(6):781–91.
64. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, et al. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* fevereiro de 2005;44(2):177–86.
65. Morrison AB, Chein JM. Does working memory training work? The promise and challenges of enhancing cognition by training working memory. *Psychon Bull Rev.* fevereiro de 2011;18(1):46–60.
66. Melby-Lervåg M, Hulme C. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol.* fevereiro de 2013;49(2):270–91.
67. Shinaver CS, Entwistle PC, Söderqvist S. Cogmed WM training: reviewing the reviews. *Appl Neuropsychol Child.* 2014;3(3):163–72.
68. Spencer-Smith M, Klingberg T. Benefits of a working memory training program for inattention in daily life: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(3):e0119522.
69. Egeland J, Aarlien AK, Saunes B-K. Few Effects of Far Transfer of Working Memory Training in ADHD: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* [Internet]. 4 de outubro de 2013 [citado 14 de maio de 2021];8(10). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3790857/>
70. Westerberg H, Klingberg T. Changes in cortical activity after training of working memory--a single-subject analysis. *Physiol Behav.* 10 de setembro de 2007;92(1–2):186–92.
71. Kronenberger WG, Pisoni DB, Henning SC, Colson BG, Hazzard LM. Working Memory Training for Children With Cochlear Implants: A Pilot Study. *J Speech Lang Hear Res.* agosto de 2011;54(4):1182–96.
72. Pulina F, Carretti B, Lanfranchi S, Mammarella IC. Improving spatial-simultaneous working memory in Down syndrome: effect of a training program led by parents instead of an expert. *Front Psychol.* 2015;6:1265.



73. Holmes J, Butterfield S, Cormack F, van Loenhoud A, Ruggero L, Kashikar L, et al. Improving working memory in children with low language abilities. *Front Psychol*. 2015;6:519.
74. Flak MM, Hol HR, Hernes SS, Chang L, Engvig A, Bjuland KJ, et al. Adaptive Computerized Working Memory Training in Patients With Mild Cognitive Impairment. A Randomized Double-Blind Active Controlled Trial. *Front Psychol* [Internet]. 12 de abril de 2019 [citado 13 de maio de 2021];10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473070/>
75. Etherton JL, Oberle CD, Rhoton J, Ney A. Effects of Cogmed working memory training on cognitive performance. *Psychol Res*. outubro de 2019;83(7):1506–18.
76. Spencer-Smith M, Quach J, Mensah F, Roberts G, Gathercole S, Wake M, et al. The Effectiveness of Working Memory Training for Children With Low Working Memory. *Pediatrics*. dezembro de 2020;146(6).
77. Dentz A, Guay M-C, Parent V, Romo L. Working Memory Training for Adults With ADHD. *J Atten Disord*. abril de 2020;24(6):918–27.
78. Anderson PJ, Lee KJ, Roberts G, Spencer-Smith MM, Thompson DK, Seal ML, et al. Long-Term Academic Functioning Following Cogmed Working Memory Training for Children Born Extremely Preterm: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. novembro de 2018;202:92-97.e4.
79. Brehmer Y, Rieckmann A, Bellander M, Westerberg H, Fischer H, Bäckman L. Neural correlates of training-related working-memory gains in old age. *NeuroImage*. 15 de outubro de 2011;58(4):1110–20.
80. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci*. 11 de abril de 2000;97(8):4398–403.
81. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Changes in grey matter induced by training. *Nature*. janeiro de 2004;427(6972):311–2.
82. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U, O’Doherty J, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*. outubro de 2004;431(7010):757–757.
83. Subramaniam K, Luks TL, Garrett C, Chung C, Fisher M, Nagarajan S, et al. Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and

- associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *NeuroImage*. 1º de outubro de 2014;99:281–92.
84. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of Neuropsychological Tests*. New York: Oxford University Press; 2006.
  85. Dwan TM, Ownsworth T, Chambers S, Walker DG, Shum DHK. Neuropsychological assessment of individuals with brain tumor: comparison of approaches used in the classification of impairment. *Front Oncol*. 2015;5:56.
  86. Cunha PJ, Nicastrì S, de Andrade AG, Bolla KI. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav*. outubro de 2010;35(10):875–81.
  87. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arq Neuropsiquiatr*. março de 1994;52(1):1–7.
  88. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. janeiro de 1986;24(1):67–74.
  89. Health WHOD of M. WHOQOL-BREF : introduction, administration, scoring and generic version of the assessment : field trial version, December 1996. 1996 [citado 27 de maio de 2021]; Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63529>
  90. Luft CDB, Sanches S de O, Mazo GZ, Andrade A. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. *Rev Saúde Pública*. agosto de 2007;41:606–15.
  91. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. dezembro de 1996;67(3):588–97.
  92. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893–7.
  93. Wechsler, D. *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: The Psychological Corporation; 1987.

94. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency: FAS and Animal Naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 1º de fevereiro de 1999;14(2):167–77.
95. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2 de dezembro de 2014;161(11):785–93.
96. de Souza-Talarico JN, Suemoto CK, Santos IS, Griep RH, Yamaguti STF, Lotufo PA, et al. Work-related stress and cognitive performance among middle-aged adults: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Stress Health J Int Soc Investig Stress*. fevereiro de 2020;36(1):19–30.
97. Scapini KB. Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica [Internet] [Doutorado em Cardiologia]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2017 [citado 27 de maio de 2021]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-11052017-141218/>
98. Worsley KJ. Statistical analysis of activation images [Internet]. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Oxford University Press; [citado 28 de maio de 2021]. Disponível em: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780192630711.001.0001/acprof-9780192630711-chapter-14>
99. Højsgaard S, Halekoh U, Yan J. The R Package geepack for Generalized Estimating Equations. *J Stat Softw*. 22 de dezembro de 2005;15(1):1–11.
100. Brehmer Y, Westerberg H, Bäckman L. Working-memory training in younger and older adults: training gains, transfer, and maintenance. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 27 de março de 2012 [citado 13 de maio de 2021];6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313479/>
101. Khemiri L, Brynte C, Stunkel A, Klingberg T, Jayaram-Lindström N. Working Memory Training in Alcohol Use Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Alcohol Clin Exp Res*. janeiro de 2019;43(1):135–46.
102. Bondi MW, Smith GE. Mild cognitive impairment: a concept and diagnostic entity in need of input from neuropsychology. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. fevereiro de 2014;20(2):129–34.

103. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 16 de janeiro de 2018;90(3):126–35.
104. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. dezembro de 2013;15(4):445–54.
105. Dahlin E, Nyberg L, Bäckman L, Neely AS. Plasticity of executive functioning in young and older adults: immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychol Aging*. dezembro de 2008;23(4):720–30.
106. Rass O, Schacht RL, Buckheit K, Johnson MW, Strain EC, Mintzer MZ. A randomized controlled trial of the effects of working memory training in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend*. 1o de novembro de 2015;156:38–46.
107. Hyer L, Scott C, Atkinson MM, Mullen CM, Lee A, Johnson A, et al. Cognitive Training Program to Improve Working Memory in Older Adults with MCI. *Clin Gerontol*. dezembro de 2016;39(5):410–27.
108. Melby-Lervåg M, Redick TS, Hulme C. Working Memory Training Does Not Improve Performance on Measures of Intelligence or Other Measures of “Far Transfer”: Evidence From a Meta-Analytic Review. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*. julho de 2016;11(4):512–34.
109. Tamnes CK, Walhovd KB, Grydeland H, Holland D, Østby Y, Dale AM, et al. Longitudinal working memory development is related to structural maturation of frontal and parietal cortices. *J Cogn Neurosci*. outubro de 2013;25(10):1611–23.
110. Egli T, Coynel D, Spalek K, Fastenrath M, Freytag V, Heck A, et al. Identification of Two Distinct Working Memory-Related Brain Networks in Healthy Young Adults. *eNeuro*. fevereiro de 2018;5(1).
111. Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Increased brain activity in frontal and parietal cortex underlies the development of visuospatial working memory capacity during childhood. *J Cogn Neurosci*. 1o de janeiro de 2002;14(1):1–10.
112. Li S, Cai Y, Liu J, Li D, Feng Z, Chen C, et al. Dissociated roles of the parietal and frontal cortices in the scope and control of attention during visual working memory. *NeuroImage*. 1o de abril de 2017;149:210–9.

113. Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosci.* janeiro de 2004;7(1):75–9.
114. Sayala S, Sala JB, Courtney SM. Increased neural efficiency with repeated performance of a working memory task is information-type dependent. *Cereb Cortex N Y N 1991.* maio de 2006;16(5):609–17.
115. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci.* julho de 2010;14(7):317–24.
116. Kelly AMC, Garavan H. Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cereb Cortex N Y N 1991.* agosto de 2005;15(8):1089–102.