



Correção da Tese pós-Defesa

Compromisso Cognitivo de Origem Vascular e Hipertensão Arterial

Lucas Hamann

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
Mestrado Integrado

Orientador: Prof. Doutora Maria Assunção Vaz Patto

Julho de 2022

Folha em branco

Resumo

A Hipertensão Arterial (HTA) afeta mais de dois terços da população mundial acima dos 60 anos e 16,5% da população mundial, com efeitos deletérios na saúde destes, especialmente no que toca ao compromisso cognitivo de origem vascular (CCV) e doença de Alzheimer. Os processos que levam à disfunção cognitiva são complexos e não estão completamente elucidados.

A hipertensão arterial tem forte componente fisiopatológica e sinérgica com o envelhecimento, diminuindo a homeostasia cerebral e a resiliência endotelial ao stress oxidativo. A Hipertensão Arterial afeta a estrutura e a função cerebrovascular, com maior dano na microcirculação, com processos tais como: rarefação microvascular, disfunções endoteliais e da hiperemia funcional, e doença dos vasos pequenos.

O diagnóstico precoce de compromisso cognitivo vascular pode ser realizado com técnicas imagiológicas que identificam a doença dos pequenos vasos, por aumento de hiperintensidade da matéria branca, enfartes lacunares e microhemorragias. Vários estudos demonstraram o benefício da utilização de anti-hipertensores na prevenção de compromisso cognitivo de origem vascular, contudo há outros estudos que refutam tal proposição, especialmente em idosos (>80anos), havendo assim, ainda grande incerteza no tratamento ideal do compromisso cognitivo de origem vascular associado à hipertensão Arterial.

O objetivo desta tese foi fazer um levantamento sobre o conhecimento entre a relação HTA-CCV e sugerir processos de investigações laboratoriais e/ou clínicas.

Palavras-chave

Hipertensão Arterial, Compromisso Cognitivo de origem Vascular, Função Cognitiva, Demência Vascular, Terapia anti-hipertensiva

Folha em branco

Abstract

Arterial hypertension affects more than two thirds of the worldwide population over 60 years of age, and 16,5% of the overall worldwide population, having heavy health related consequences, specially on vascular cognitive impairment (VCI).

The pathological complex processes that lead to cerebral dysfunction are not yet completely understood and studied. It is known that hypertension has synergic and pathological association with the aging process on the development of VCI, by diminishing the homestatic cerebral environment and endothelial resilience to oxidative stress. Hypertension affects the cerebral structure and cerebrovascular function, by microvascular rarefaction, endothelial and functional hyperemia dysfunction and small-vessel disease.

Precocious diagnostic of VCI can be done by imagiological research of small-vessel disease, reflecting white matter hyperintensities, lacunar infarcts and microhaemorrhages. Various studies demonstrated the benefit of antihypertensive treatment for VCI prevention, however other studies suggest the contrary, specially on the elderly population (>80 years). Therefore, the ideal treatment of VCI due to hypertension has not yet been found.

The main objective of this thesis was to survey what is known about the HTA-VCI relationship and suggest a laboratory/clinical investigation process.

Keywords

Arterial Hypertension, Cognitive Vascular Impairment, Cognitive Function, Vascular dementia, Antihypertensive therapy

Folha em branco

Índice

1. **Introdução**
2. **Epidemiologia**
 - a) Hipertensão Arterial
 - b) Compromisso Cognitivo vascular e Demência vascular
3. **Fisiologia - HTA/CCV/Envelhecimento**
 - a) Definições
 - b) Remodelação cerebrovascular
 - c) Autoregulação
4. **Fisiopatologia da HTA sobre a vasculatura cerebral**
 - a) Mal-adaptação vascular relacionada com a idade
 - b) Remodelação cerebrovascular
 - c) Stress oxidativo
 - d) Disfunções Endoteliais
 - e) Doença de vasos pequenos
 - i. Hiperintensidade da substância Branca
 - ii. Enfartes silenciosos
 - iii. Microhemorragias cerebrais
5. **Fatores modificáveis e não modificáveis**
 - a) Idade
 - b) Sexo
 - c) Fatores genéticos
 - d) Educação
 - e) Dieta
 - f) Exercício físico
 - g) Consumo de álcool
 - h) Consumo de tabaco
 - i) Obesidade
 - j) Síndromes Metabólicas
 - k) Acidente vascular cerebral
 - l) Fibrilhação auricular
6. **Domínios Cognitivos afetados**
 - a) Memória
 - b) Função Executiva
 - c) Velocidade de processamento
7. **Associação entre a duração de HTA com efeitos cognitivos**
 - a) HTA na infância e na vida adolescente
 - b) HTA na vida adulta

c) HTA na vida idosa

d) HTA na vida >85anos

8. **Terapêutica**

9. **Discussão e Conclusão**

10. **Bibliografia e Webgrafia**

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 - NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). “Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants.” *Lancet* (London, England) vol. 398,10304 (2021): 957-980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1

Figura 2 e 3 - Wortmann, Marc. “Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report.” *Alzheimer's research & therapy* vol. 4,5 40. 21 Sep. 2012, doi:10.1186/alzrt143

Figura 4 - Iadecola, Costantino. “The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease.” *Neuron* vol. 96,1 (2017): 17-42. doi:10.1016/j.neuron.2017.07.030

&

ElAli, Ayman & Thériault, Peter & Rivest, Serge. (2014). The Role of Pericytes in Neurovascular Unit Remodeling in Brain Disorders. *International journal of molecular sciences*. 15. 6453-74. 10.3390/ijms15046453.

Figura 5 - Kooi, Elisabeth M W, and Anne E Richter. “Cerebral Autoregulation in Sick Infants: Current Insights.” *Clinics in perinatology* vol. 47,3 (2020): 449-467. doi:10.1016/j.clp.2020.05.003

Figura 6 - Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S., Prodan, C. I., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2021). Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature reviews. Nephrology*, 17(10), 639–654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>

Figura 7 - Sierra, Cristina. “Hypertension and the Risk of Dementia.” *Frontiers in cardiovascular medicine* vol. 7 5. 31 Jan. 2020, doi:10.3389/fcvm.2020.00005

Figura 8 - Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S., Prodan, C. I., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2021). Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature reviews. Nephrology*, 17(10), 639–654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>

Folha em branco

Lista de Acrónimos

BHE	Barreira Hemato-Encefálica
CCV	Compromisso Cognitivo de origem Vascular
DA	Demência de Alzheimer
DCL	Défice cognitivo ligeiro
DV	Demência Vascular
FA	Fibrilhação Auricular
GRP	Gabinete de Relações Públicas
HTA	Hipertensão Arterial
MMSE	Mini-Mental State Exam
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
PDA	Pressão Diastólica Arterial
tDCS	Estimulação de corrente direta transcranial anodal
UBI	Universidade da Beira Interior

Folha em branco

Introdução

Com uma população mundial chegando a idades cada vez mais avançadas, as doenças associadas com o envelhecimento acompanham este crescimento, sendo importante enfatizar, entre estas, a demência, e entre as varias etiologias possíveis, a demência de Alzheimer e a demência vascular. A demências vascular apresenta forte associação causal com hipertensão arterial, que em contraste com a idade, é um fator de risco modificável e, conseqüentemente, prevenível¹⁰. A hipertensão arterial pode levar a deterioração cognitiva ao longo dos anos, sendo em muitos casos um processo indolente e insidioso, afetando o cérebro na sua estrutura e função, ao criar lesões por rarefação microvascular, disfunções endoteliais e da hiperemia funcional e doença dos vasos pequenos¹³⁰. Verificou-se maior relação causal entre as duas patologias em doentes com hipertensão arterial na vida adulta, apresentando estes em idade idosa maior declínio cognitivo que idosos sem hipertensão arterial na vida adulta, contudo a sua fisiopatologia é complexa e ainda terá que ser elucidada durante os próximos anos¹⁰.

Epidemiologia

Hipertensão Arterial

Com os mais recentes estudos da OMS estima-se que, mundialmente no ano 2019, existiam cerca de 626 milhões de mulheres e 652 milhões de homens com Hipertensão arterial, entre os 30-79 anos.¹ A hipertensão arterial foi definida como tendo pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg ou superior, e diastólica de 90 mmHg ou superior. O estudo, adicionalmente, tomou em conta, pessoas que tomavam medicação antihipertensiva e que tinha a sua pressão arterial (PA) controlada. Isto significa que cerca de 1,278 milhares de milhões de pessoas, ou seja 16,5% da população mundial sofre de Hipertensão Arterial, número que duplicou de 1990 para 2019, devido a fatores de risco modificáveis, tais como dietas não saudáveis (consumo excessivo de sal, dieta rica em gorduras saturadas e trans, consumo reduzido de frutas e vegetais), falta de exercício físico, aumento do consumo de tabaco e álcool, excesso de peso e obesidade² .

A Hipertensão arterial apresenta atualmente a maior carga de doença mundial³ com o maior impacto na perda de saúde com um valor de *Disability-adjusted life years* (DALYs) de 7.0% (95%, intervalo de incerteza de 6.2-7.0) seguido pelo consumo direto e secundário de tabaco com DALYs de 6.3% (5.5-7.0). A HTA está a subir desde 1990 como 4º lugar de fator de risco global de saúde para o 1º lugar em 2010 . Explica-se, o mencionado anterior, pela diminuição de fatores de risco de doenças comunicáveis em crianças e o aumento de doenças não comunicáveis em adultos. O aumento da esperança média de vida mundial,

diminuição da mortalidade em crianças abaixo de 5 anos, mudança de causas de morte e fatores de risco teve forte impacto nessa transição.

Existem discrepâncias entre a prevalência, incidência e carga da HTA como doença em diferentes países do mundo, dependente do seu grau de desenvolvimento e rendimento. O estudo promovido pela OMS¹ analisou a evolução da hipertensão arterial (HTA) a nível mundial destacou-se que, entre 1990 e 2010, houve uma diminuição de HTA nos países desenvolvidos (nas mulheres de 12%), e aumento nos países de baixo e médio rendimento. Observa-se que a prevalência mais elevada situa-se nos países centrais de Europa, Europa do leste, Ásia central, Austrália, Sul de África e certos países da América latina.

Em relação a taxa de tratamento mundial esta situa-se entre os 47% nas mulheres e 38% nos homens. Menos de metade destes atingem valores de hipertensão arterial controladas, significando que somente 23% das mulheres e 18% de homens têm valores de hipertensão controladas.

Dentro dos países com melhor taxa de controlo de HTA destacam-se a Coreia do Sul, Canadá, Islândia, EUA, Alemanha, Taiwan e Portugal. Dentro dos piores destacam-se Nepal, indonesia, e países de África sub-sahariana.

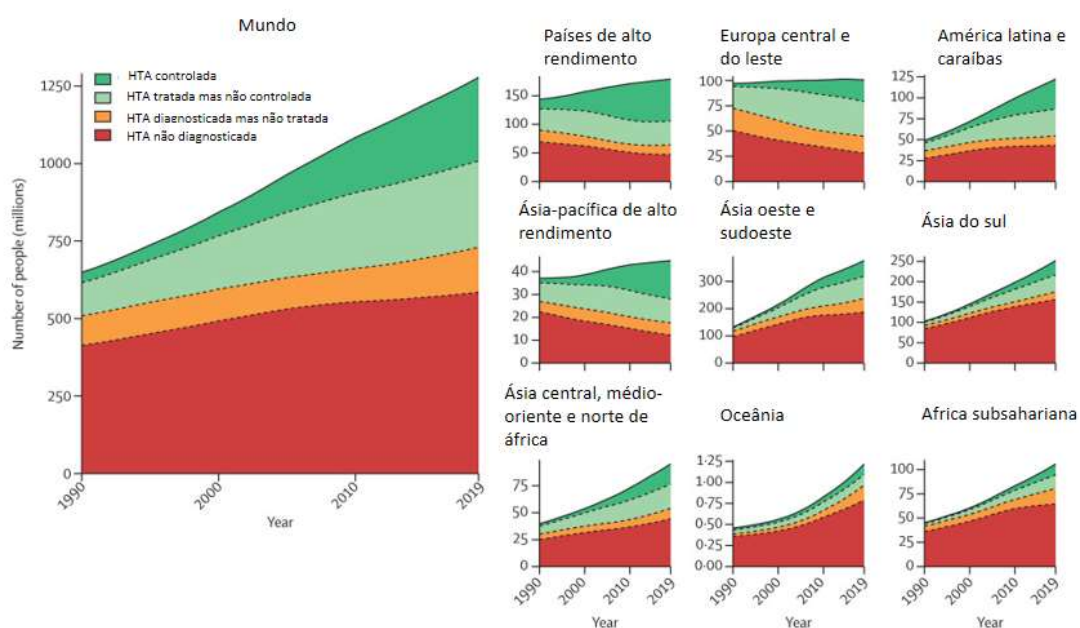


Figura 1 - Gráficos representativos da prevalência de Hipertensão arterial mundial e a sua evolução no tratamento nos últimos 30 anos. Destacando-se melhoria no tratamento nos países de alto rendimento e maior aumento da prevalência nos países de baixo rendimento. Adaptado e traduzido de NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)¹.

Mundialmente, identificam-se taxas menor de tratamento e de controlo de HTA em homens do que em mulheres. O estudo realizado por parte do Instituto Ricardo Jorge, no Inquérito Nacional de Saúde com exame físico (INSEF)⁴ apresenta, nas idades

compreendidas entre 25-74, uma prevalência de HTA de 36% (IC95%), destacando-se valores mais elevados no sexo masculino de 39,6% e no grupo etário dos 65 aos 74 anos de 71,3%. 69,8% dos doentes referem saber da sua condição médica, 69,4% estavam sob tratamento e destes só 71,3% tinham valores controlados de HTA.

Compromisso cognitivo Vascular (CCV) e Demência Vascular

Com o aumento da esperança de vida mundial, a demência, sendo uma doença ligada ao envelhecimento, tem tido cada vez maior importância. Estimando-se, que em 2010, havia 35,6 milhões de doentes com demência, de acordo com o estudo do World Alzheimer Report de 2009.⁵ Este número aumentou para 50 milhões em 2018⁶ e para 55 milhões em 2020⁷, e estima-se que haja 66 milhões em 2030 e 115 milhões em 2050⁸. O maior crescimento da doença irá se situar em países de baixo e médio rendimento, onde se estima que 70% das pessoas com demência iram viver em 2050 (Ver figura 2). Atualmente o custo de tratamento da demência, mundialmente, compreende valores superiores a 604\$ milhares de milhões, sendo um valor semelhante ao PIB de países como Turquia ou Indonésia (ver figura 3). Grande parte destes custos é devido ao suporte social necessário para cuidar dos doentes, sendo o custo médico associado à doença somente responsável por 20% do valor total.

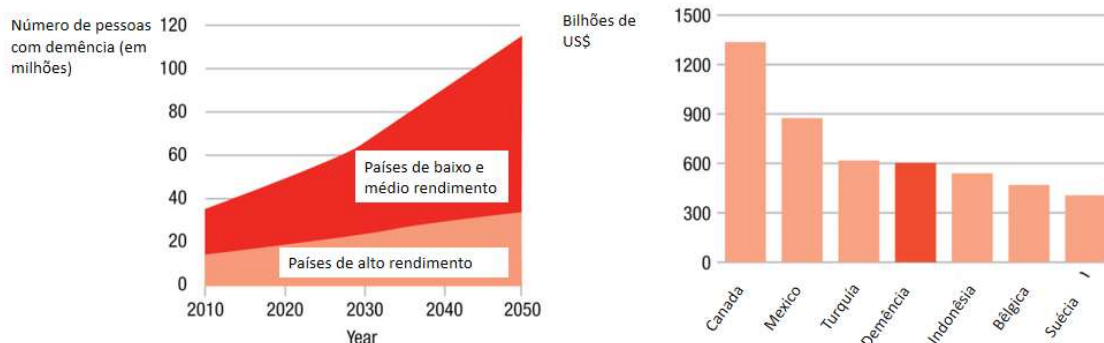


Figura 2 - Gráfico representativo da evolução da prevalência de demência em países com alto ou baixo rendimento. Adaptado e traduzido de Wortmann et al⁸

Figura 3 - Gráfico representativo dos custos diretos e indiretos da demência comparados com economias nacionais. Adaptado e traduzido de Wortmann et al⁸

Percebe-se a motivação mundial de prevenção e encontrar novos tratamentos para demências quando pessoas acima de 65 anos têm uma prevalência de 5 a 10% de demência⁹.

Dentro dos diferentes tipos de demência, a demência vascular é a segunda mais prevalente (com 20%) mundialmente após a doença de Alzheimer¹⁰.

Em Portugal, a situação é diferente. Os dados epidemiológicos sobre demência em Portugal são escassos, contudo um estudo em 2003¹¹ admitiu existir uma prevalência de 2.7% de demência e 12.3% de compromisso cognitivo de todas as causas, em pessoas com idade

compreendidas entre 55 a 79 anos. O estudo epidemiológico mais recente de uma coorte do Norte de Portugal, de 2019,¹² demonstrou dados inferiores de prevalência, 1.3% para demência e 4.1% para comprometimento cognitivo leve: as possíveis razões para tal podem ser a) a amostra em questão ter tido educação e situação socio-económica melhor e b) a idade média de amostra ter sido inferior. É de salientar no estudo de 2019 que dentro das demências e défice cognitivo ligeiro (DCL), o tipo mais prevalente é a demência vascular (52.8%) seguido pela demência de Alzheimer (36,1%). Ao comparar estes dados com a prevalência da restante Europa (1.6% para demência) admite-se que a prevalência de demência e DCL parece ser inferior em Portugal. Outros países mediterrâneos, tais como Itália que apresenta uma prevalência de 5.9% (idades de 65-97anos) de demência, enquanto a Espanha apresenta 5.9%. Luis et al¹² apresenta como possíveis razões desta discrepância de valores, o consumo aumentando de peixe gordo em Portugal, ricos em omega-3 e omega-6, que são benéficos para reduzir o risco de demência¹³. Contudo, outras razões epidemiológicas podem ter causalidade nesta situação.

Por outro lado, a maior prevalência da demência vascular versus a demência de Alzheimer em Portugal, não se assemelha a outros estudos realizados em outros países da Europa ou no mundo, que demonstram maioritariamente, uma maior prevalência de demência de Alzheimer do que vascular. Possíveis razões para tal podiam ser a idade baixa da amostra portuguesa, a prevalência maior de Acidentes vasculares cerebrais em Portugal, doenças cardiovasculares (hipertensão), falta de prevenção anticoagulativa (que predispõe a acidentes vasculares cerebrais), entre outros em Portugal.

A correlação entre Hipertensão arterial e comprometimento cognitivo vascular já está documentada há mais de 100 anos pelo Dr.Alois Alzheimer que defendia que o conceito de demência nos idosos se baseava na insuficiência Cerebrovascular¹⁴, mais concretamente, no aumento da rigidez e diminuição da flexibilidade das artérias, que impossibilitavam as artérias de relaxar e distribuir o sangue necessário para as despesas metabólicas do cérebro, causando assim hipoperfusão, morte neuronal e demência. Desde daí, a ciência evoluiu, acrescentando outras razões para a correlação de HTA e CCV, tais como conceitos como enfartes-múltiplos, doenças de vasos pequenos, enfartes silenciosos, stress oxidativo, entre outros que irão ser mencionados e explicados adiante neste trabalho.

Nos últimos 30 anos houve um acréscimo de estudos longitudinais e transversais que demonstraram a associação entre HTA e CCV. Dos estudos longitudinais mais importantes salienta-se o estudo de envelhecimento de Honolulu-Asia^{15, 16}, que compreendeu a investigação sobre taxas, fatores de risco e anormalidades neuropatológicas associadas com declínio cognitivo e demência numa população japonesa-americana entre 1991 e 2012. Admitiu-se que pessoas com hipertensão não medicada desde a vida adulta, tinham um

risco significativamente aumentado para CCV e DA (*odds ratio* 3.8 para pressões diastólicas arteriais (PDA) 90-94mmHg e 4.3 para PDA >95mmHg, comparativamente a PDA de 80-89mmHg). Em relação a doentes com pressão sistólica superior a 160mmHg na sua vida adulta, estes tinham um risco de 4.8 maior de demência em comparação com normotensos. Outro estudo que usou uma amostra mais jovem¹⁷, de 25-35 anos com um *follow-up* de 25anos, demonstrou que a hipertensão arterial não controlada teve um efeito negativo nos testes de avaliação cognitiva, com especial enfoque na memória verbal, velocidade de processamento e nas funções executivas quando os doentes tinham uma média de 50 anos. Torna-se um estudo de bastante interesse, visto que demonstra a associação de declínio cognitivo já numa idade relativamente jovem, quando comparada com os estudos que avaliam o grau de cognição nos idosos.

Num estudo na China com uma amostra de 46011 adultos¹⁸, acima dos 60 anos, demonstrou-se que o fator de risco de Hipertensão arterial tinha um risco relativo para demência de 1.86 e para compromisso cognitivo leve de 1.62.

Vários outros estudos^{109,110} demonstraram uma associação controversa em doentes idosos (>65 anos), em que pressão arterial elevada estava associada a uma prevalência diminuída de Demência. A hipotensão em idosos parece correlacionar-se com prevalência aumentada de demência¹⁹ (razões que irão ser explicadas mais adiante neste trabalho). Outro estudo transversal que demonstra tal associação²⁰, provém dum estudo chinês, que demonstra a associação entre Pressão sistólica, diastólica e média aumentada com deterioração cognitiva em indivíduos entre 40-60 anos mas não em idosos.

Fisiologia - HTA/CCV/Envelhecimento

Define-se como hipertensão arterial, a elevação da pressão arterial crónica dos vasos sanguíneos de forma crónica. A Pressão arterial é criada pela força do sangue a embater contra as paredes das artérias enquanto é bombardeado pelo coração. Quanto mais alto a pressão, mais forte o coração tem que bater. Quando a pressão sistólica é maior ou igual a 140mmHg, ou a pressão diastólica é maior ou igual a 90 mmHg, estamos perante uma hipertensão arterial. A HTA tem consequências graves para a saúde, aumentando o risco de doenças cardiovasculares, cerebrais, renais, entre outros.²¹ Um dos órgãos alvo dos efeitos deletérios da HTA é o cérebro e uma das possíveis consequências da HTA sobre o sistema nervoso central é o Compromisso Cognitivo Vascular (CCV).

O CCV é uma entidade relativamente recente que abrange todo o espectro entre declínio cognitivo vascular leve até demência vascular, incluindo também patologias mistas (Demência mista, junção de Demência de Alzheimer com demência vascular)¹⁰. A disfunção das unidades neurovasculares e alterações nos mecanismos de regulação de débito sanguíneo cerebral são componentes importantes da patofisiologia de CCV. Para diagnosticar CCV é necessário demonstrar declínio cognitivo num teste neuropsicológico (tais como o MMSE ou MOCA, entre outros) e a presença duma doença cerebrovascular (diagnosticada imagiológicamente)²², sendo classificado ainda como provável ou possível. Os testes neuropsicológicos devem avaliar, no mínimo, 4 domínios cognitivos diferentes (capacidade executiva, memória, linguagem, funções visuoespaciais), sendo importante salientar que um critério diferenciador para o CCV, é que este não necessita de disfunção na capacidade de memória, enquanto a DA necessita. Na base das alterações associadas ao CCV está a fisiopatologia dos vasos cerebrais.

A vasculatura cerebral provém de artérias cerebrais grandes, como as duas carótidas internas e as artérias vertebrais. Estas artérias extra-cranianas entram na base do cérebro para criar o círculo de Willis, uma rede anastomosada que dá formação a três pares de artérias principais, as artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores, que se dividem sucessivamente em artérias e arteríolas menores e mais profundas até atingir todas as diferentes regiões cerebrais²³. Estas arteríolas estão envolvidos por um espaço virtual, o espaço perivascular ou de Virchow-Robin, cuja função é separar a lâmina basal vascular dos astrócitos. Enquanto as arteríolas ficam mais pequenas, o espaço perivascular desaparece, e as arteríolas tornam-se em capilares, cuja lâmina basal está em contacto íntimo com os astrócitos. A lâmina basal, sucessivamente, fica descontínua e coberta por perícitos²⁴ em 30% da sua superfície. (Ver figura 4)

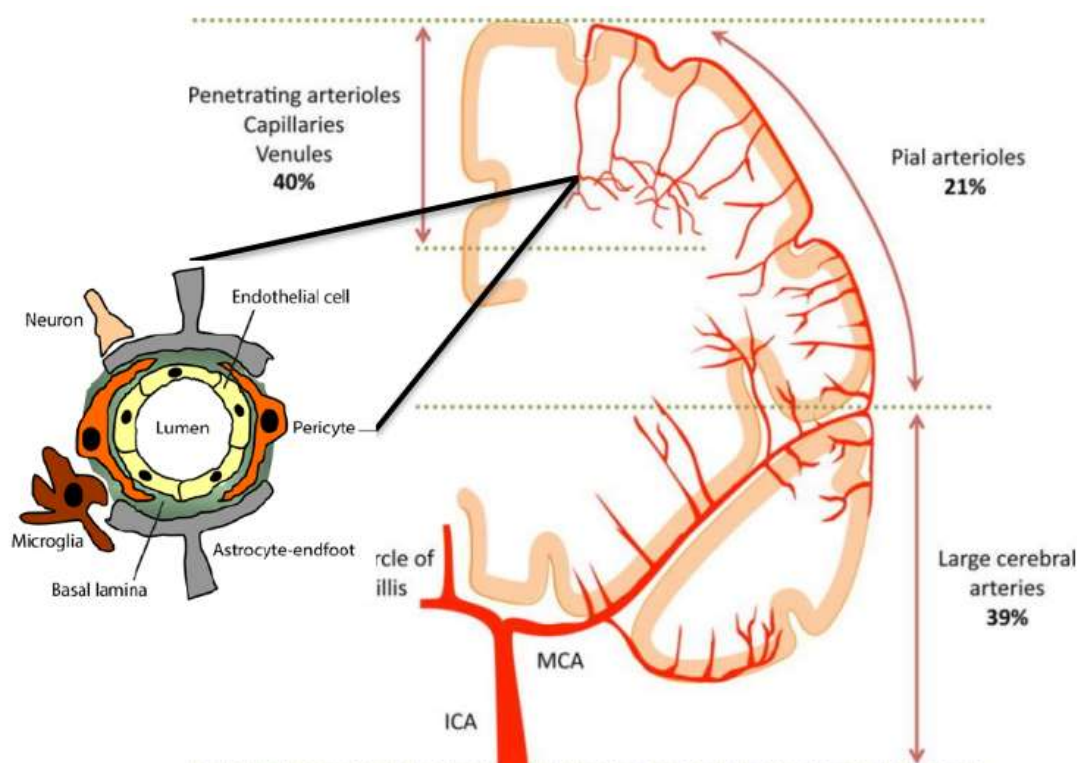


Figura 4 - A artéria carótida interna anastomosa-se com vasos da artéria vertebral para formar o círculo de Willis. A artéria cerebral média dá origem a artérias piais e arteríolas penetrantes que perfundem as partes mais profundas do cérebro, terminando nos capilares que fazem parte da BHE, constituídos por células endoteliais, astrócitos e pericitos. Adaptado de Costantino et al ²⁴ e Elali et al ¹²⁹.

Na base do funcionamento cerebral estão sistemas de proteção, nomeadamente a barreira hemato-encefálica (BHE) e o sistema de autorregulação cerebral. A barreira hemato-encefálica consiste numa barreira de difusão que impede a passagem da maior parte dos componentes do sangue para o cérebro. Esta barreira é composta por 3 elementos principais: Células endoteliais da BHE, Astrócitos e Pericitos, cuja função é manter as *Tight Junctions* (Junções apertadas) entre as células endoteliais, impedindo assim a passagem de substâncias sanguíneas para o cérebro. Disfunções na BHE têm graves complicações, tais como acidentes vasculares cerebrais (que por sua vez pioram a disfunção da BHE) infecções, intoxicações e doenças neuroinflamatórias.

Outra medida de proteção para o funcionamento cerebral é o sistema de autorregulação cerebral, que protege o cérebro de variações de pressão arterial para manter um volume de irrigação cerebral independentemente da PA²⁵. Sem este mecanismo homeostático, o cérebro estaria suscetível a elevações de pressão hidroestática capilar, dano vascular e edema cerebral devido a pressões sistólicas aumentadas, ou danos de isquemia por hipotensão.

A autorregulação da circulação cerebral consiste na habilidade intrínseca dos músculos lisos da vasculatura cerebral em contrair as paredes arteriais, aumentando o tónus miogénico, nas grandes e pequenas artérias cerebrais e nas arteríolas, aquando de elevações de pressão sistólica. Na diminuição de pressão arterial, e conseqüente baixa de pressão de perfusão cerebral, a autorregulação, por mecanismos de agentes vasodilatadores tenta compensar a possível hipóxia²⁶. (Ver Figura 5) Dentro destes agentes, destacam-se o Óxido Nítrico, a adenosina, as prostaglandinas e os ácidos epoxyeicosatrienoicos. Em estados normais de autorregulação, esta consegue atenuar e regular pressões arteriais dentro de pressões sistólicas de 60-150mmHg.

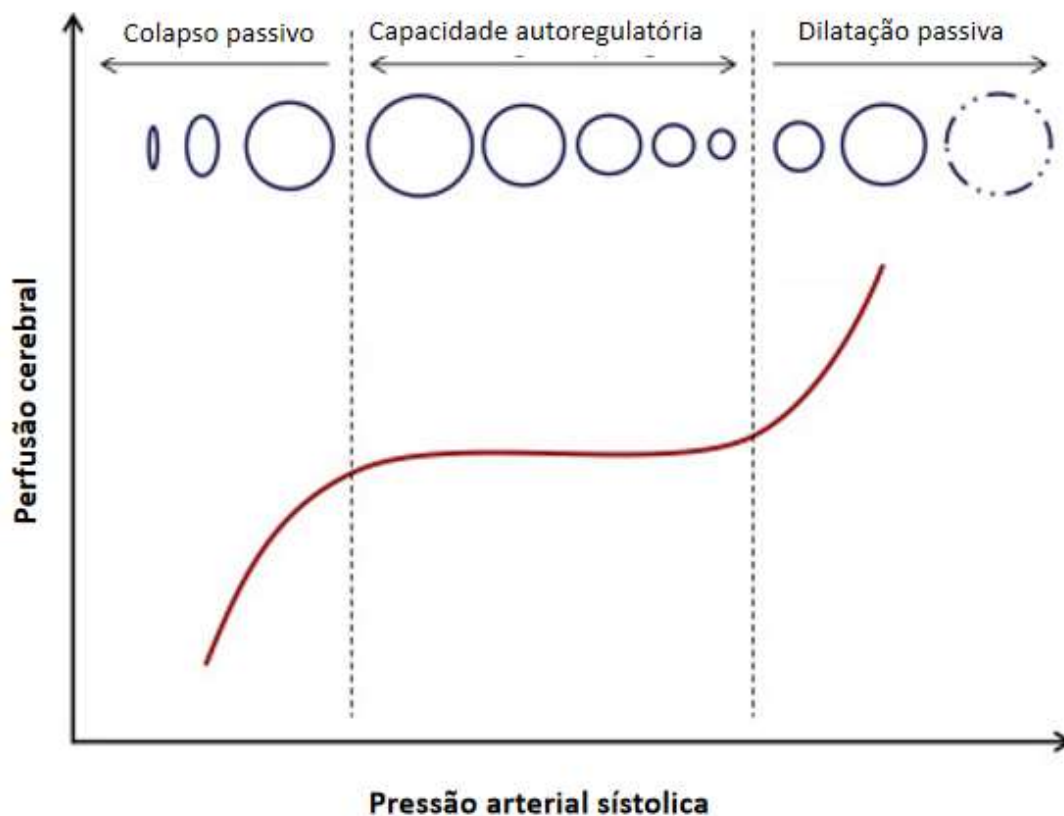


Figura 5 - Curva da autoregulação cerebral. Os círculos representam o diâmetro das artérias. O mecanismo protetor da autoregulação cerebral só funciona para certos valores de pressão arterial, correndo o risco de em pressões baixas as artérias e arteríolas colapsarem e em pressões elevadas dilatarem excessivamente, podendo romper. Adaptado e traduzido de Kooi et al ¹²⁸.

Numa elevação da pressão transmural das artérias cerebrais, 75% da regulação da pressão para níveis normais é realizado pelas artérias cerebrais de maior calibre, sendo responsável pela restante regulação as artérias e arteríolas das meninges pia-subaracnoideia. Na diminuição de pressão transmural (hipotensão), o mesmo se sucede, contudo, as artérias e arteríolas da pia-subaracnoideia só começam a regular a pressão em pressões arteriais mais baixas.

As células do endotélio têm uma importante função na regulação do fluxo sanguíneo no cérebro e na tonicidade dos vasos²⁷. Através da libertação de agentes vasoativos, tais como Óxido Nítrico e prostaglandinas e hiperpolarizações do endotélio, conseguem regular o tónus muscular dos vasos e regular a perfusão cerebral²⁸. As células endoteliais fazem parte da barreira hematoencefálica, ao controlar o movimento bidirecional de iões, moléculas e células entre o sangue e o cérebro, através de células endoteliais ligadas e seladas por *tight junction gaps*, transporte mínimo de partículas pelo citoplasma (transcitose), e utilização de transportadores de *influx* e *efflux*²⁹, entre outros mecanismos. Tais mecanismos previnem a acumulação e entrada de neurotoxinas, eritrócitos e patógenos para dentro do cérebro.

O mecanismo de autocontrole vascular miogénico é causado por diferentes mecanismos³⁰ que atuam nas células da parede endotelial, tais como: 1) Sensores mecânicos que dependente da pressão transmural, variam a concentração de cálcio da célula e assim a sua contractilidade. 2) Abertura de canais de cálcio dependentes de recetores de voltagem, aumentando a concentração intracelular de Ca^{2+} . 3) Alteração da sensibilidade e concentração da célula ao Ca^{2+} por atividade de cinases e fosfatases^{31,32}, especialmente pela produção de 20-HETE (ácido 20-hidroxicosatetranoico), pelo citocromo P4504A, e TRPC6. (Ver figura 6)

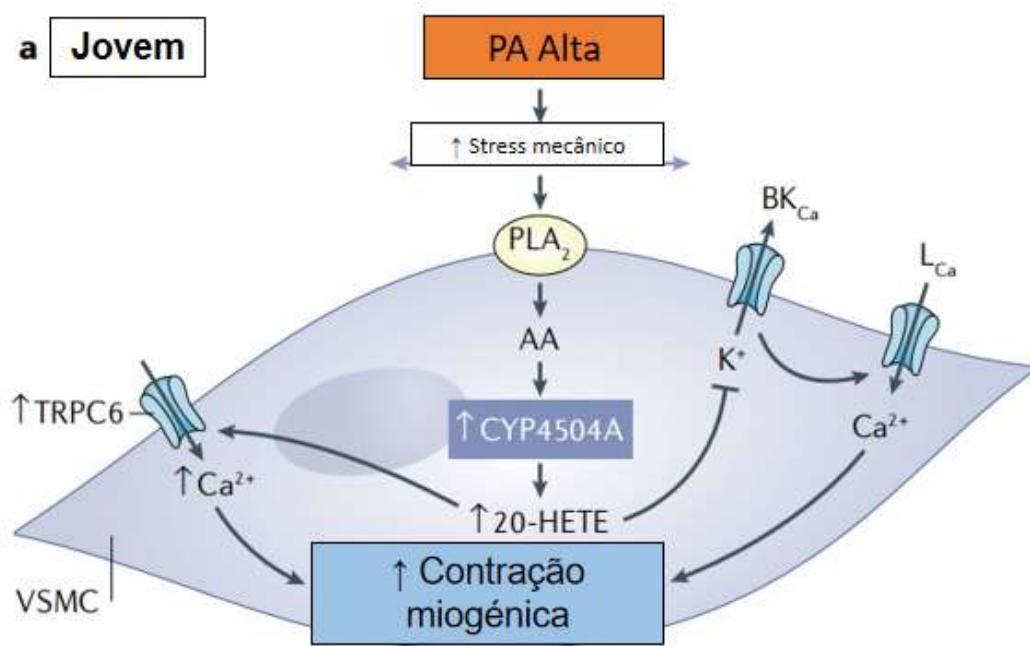


Figura 6 - Representação duma célula muscular lisa vascular, onde a produção de 20- HETE induz uma cascata de reações com fim de contrair a célula vascular para se adaptar a pressões arteriais maiores. Adaptado e traduzido de Zoltan et al.¹¹⁸

A autoregulação cerebral modifica-se em pessoas com hipertensão arterial crónica em idade jovem/adulta, havendo uma adaptação da curva da regulação para a direita. Isto significa que o cérebro irá adaptar-se para pressões arteriais cada vez maiores. Contudo, tal tem

como consequência o cérebro ter que funcionar para níveis de pressão sistólica mínimas mais elevadas, sendo assim mais suscetível para dano cerebral em pressões menores ou momentos de hipotensão³³. Isto torna-se, especialmente, significativo em idosos, com hipertensão crónica, quando estes com a sua disfunção adaptativa relativa à sua idade, a sua maior susceptibilidade a momentos de tensões arteriais mais baixas (ou até PA normais) e ainda iniciando terapêuticas súbitas de alterações tensionais, ficam com uma menor perfusão cerebral.

Como último mecanismo principal para a manutenção da homeostasia da vasculatura cerebral identifica-se a hiperemia funcional. Visto que uma atividade cerebral aumentada necessita, como qualquer órgão humano, de maior aporte de energia e consequentemente, de sangue a hiperemia funcional tem como objetivo respeitar as necessidades de aporte de energia (glucose, oxigénio, entre outros) ao cérebro e retirar produtos tóxicos do metabolismo³⁴. O cérebro por não ter reservas próprias de energia é, especialmente, suscetível a alterações de perfusão de sangue. Quando dada região cerebral está com maior atividade o aporte sanguíneo é aumentado para as necessidades³⁵. Evidência científica sugere que os neurónios, astrócitos e células endoteliais libertam uma grande quantidade de agentes vasoativos para gerir a necessária vasodilatação (e conseqüente aumento de perfusão cerebral) nas diferentes regiões cerebrais. Qualquer modificação à hiperemia funcional devido a fatores de risco (hipertensão, arteriosclerose, entre outros) podem levar à hipóxia cerebral localizada ou generalizada e à intoxicação com produtos resultantes do metabolismo (com acumulação de proteínas B-amiloide e Tau³⁶), com conseqüências na cognição cerebral a longo prazo.

Fisiopatologia da HTA sobre a vasculatura cerebral

Neste capítulo falar-se-á sobre a relação fisiopatológica entre a Hipertensão Arterial e o compromisso cognitivo vascular. Esta área tem se desenvolvido substancialmente nos últimos 30 anos, devido a estudos clínicos longitudinais e transversais, que demonstraram causalidade entre uma e o outro. O processo depende de vários fatores que continuam a ser aprofundados e descobertos. Não é possível singularizar um processo que cause compromisso cognitivo vascular devido à hipertensão, visto que se trata dum conjunto de processos que atuam de maneira sinérgica e aditiva. Tal sinergia de várias causas fisiopatológicas é uma das razões pela qual é difícil encontrar uma terapêutica eficaz.

Dentro destes processos, destaca-se o processo fisiológico de envelhecimento cerebral que é exarcebado pela HTA. A hipertensão pelo seu fluxo turbulento, pressão hidroestática vascular elevada, entre outros cria danos endoteliais e stress oxidativo que dificultam a perfusão cerebral e criam dano, dos quais se destaca a doença dos pequenos vasos. (Ver Figura 7).

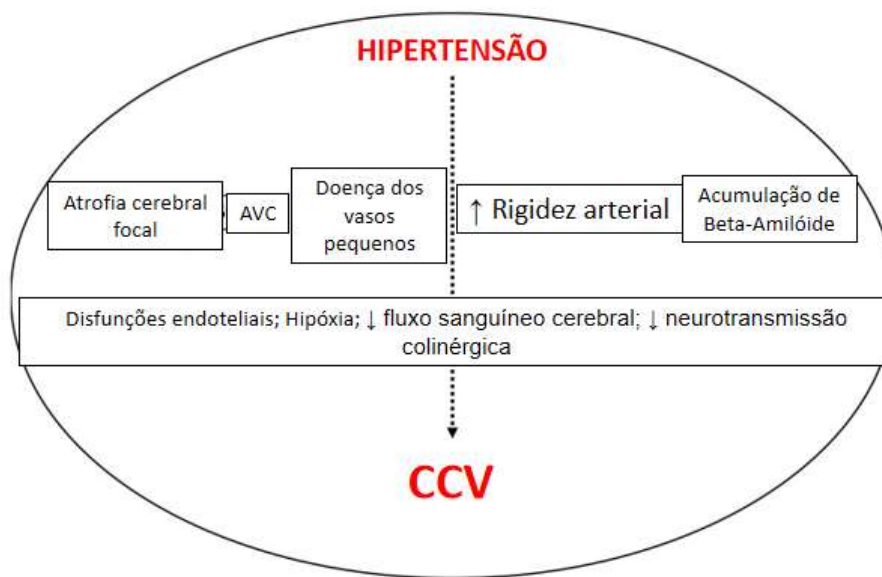


Figura 7 - Mecanismos de fisiopatologia da HTA e CCV. A Hipertensão Arterial propicia um aumento da rigidez arterial, stress oxidativo, dano endotelial, aumento de produção de proteínas B-amilóides, promovendo assim a criação da doença dos vasos pequenos, estes fatores e outros levam a declínio cognitivo. Adaptado e traduzido de Cristina et al³⁹.

Mal-adaptação relacionada com o envelhecimento

Em indivíduos jovens, flutuações de pressão arterial são controladas pela autoregulação cerebral, impedindo assim que a pressão arterial elevada e turbulenta se espalhe pelas artérias perfurantes e a microcirculação cerebral, que são especialmente suscetíveis a dano. Tal como explicado anteriormente, a concentração de 20-HETE aumenta a concentração intracelular de Ca^{2+} , que assim aumenta a contração miogénica do vaso e regula a pressão arterial. Com estudos recentes realizados em ratos³⁷, demonstrou-se que com o aumento da

idade, o corpo perde atividade enzimática do CYP4504A, pelo que diminui a concentração de 20-HETE, que conseqüentemente, diminuirá a contração miogénica. (ver figura 8)

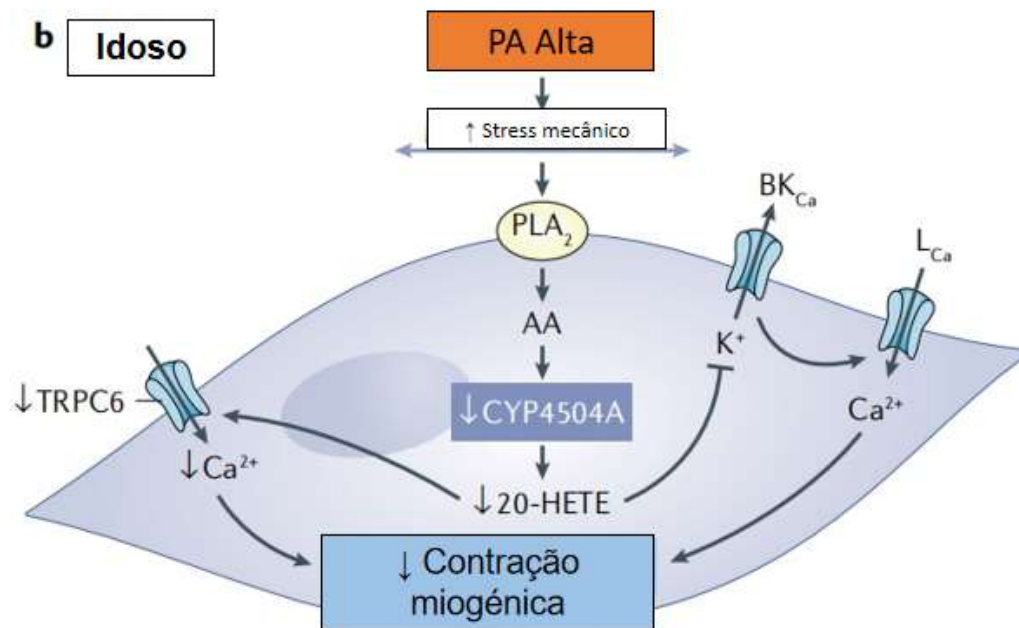


Figura 8 - Representação de como em células de músculo liso vascular de idosos a produção de 20-HETE está negativamente afetada, contribuindo assim para uma mal-adaptação da autoregulação cerebral. Adaptado e traduzido de Zoltan et al¹⁸

O cérebro idoso fica assim mais suscetível a variações de pressão arterial, sendo:

- a) Incapaz de regular tensões altas, aumentando o pulso arterial na microcirculação causando dano cerebral³⁸.
- b) Incapaz de regular tensões baixas. Especialmente, em idosos que na idade adulta tinham hipertensão arterial crônica, que teve como conseqüência desviar a curva de autoregulação para a direita, ficam assim mais suscetíveis a dano cerebral por hipoperfusão com tensões arteriais normais baixas³⁹.

Outras razões para a alteração vasogénica em idosos estão ainda em estudo, mas pensa-se que pode ter a ver com a diminuição de hormonas pleiotrópicas anabólicas, mais especificamente o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). O efeito do IGF-1 tem se estudado recentemente em ratos⁴⁰, onde se associou a diminuição deste pela idade com a rarefação microvascular no hipocampo e córtex retrosplenial e menor produção de 20-HETE. A associação ficava sinérgica quando os ratos também sofriam de hipertensão, havendo maior rarefação microvascular.

Efeitos da HTA sobre o cérebro

A hipertensão arterial tem um grande impacto na remodelação da vasculatura cerebral. Inicialmente, as adaptações vasculares são realizadas para proteger a pessoa de pressões transmuralis aumentadas, contudo com a cronicidade e o envelhecimento este processo pode ficar disfuncional, resultando em diferentes patologias dependente do segmento arterial afetado.

Artérias cerebrais maiores - Num estudo com primatas⁴¹ observou-se que primatas com hipertensão têm uma afetação muito superior por aterosclerose em vasos intracranianos do que em primatas sem hipertensão. Tal sugere um forte impacto da hipertensão na criação de aterosclerose, com as devidas consequências desta na saúde cerebral.

As alterações vasculares podem acontecer em vasos extracranianos ou intracranianos e dividir-se em remodelações hipertróficas ou eutróficas.

- a) Remodelações hipertróficas explicam-se por aumento de espessura da parede e diminuição do lúmen arterial, com aumento do rácio parede-lúmen⁴² e aumento total de volume mural.
- b) Remodelações eutróficas explicam-se por aumento da lâmina medial arterial, lúmen reduzido mas sem aumento total de volume mural, há estudos que associam esta remodelação com a presença aumentada de angiotensina II⁴³, sendo uma razão para o melhor efeito terapêutico de IECA e ARAs na prevenção de compromisso cognitivo vascular.

Ambas as remodelações diminuem a distensibilidade e aumentam a rigidez arterial. Estas remodelações assim contribuem para a diminuição da capacidade vasodilatadora e têm efeito direto na regulação da perfusão cerebral ao afetar o sistema da autoregulação cerebral⁴⁴.

Com a fisiopatologia natural do envelhecimento⁴⁵, os vasos também diminuem a sua capacidade de distensão devido à perda de elastina e de músculo liso, fazendo com que este processo de envelhecimento piore ainda a hipertensão arterial, ao diminuir a complacência vascular e aumentando o pulso arterial. Esta, por sua vez, piora o processo do envelhecimento ao criar um estado pro-inflamatório vascular, realçando a forte sinergia que existe entre envelhecimento e hipertensão arterial.

Artérias e arteríolas das meninges pia-subarracnoides e penetrantes -

Estas artérias e arteríolas de menor dimensões têm importante função na autoregulação

cerebral, sendo das últimas barreiras que protegem a microcirculação de pressões e pulsos arteriais elevados. A HTA também provoca remodelação hipertrófica e eutrófica nestes vasos, contudo com menor rigidez vascular do que em vasos de tamanhos superior⁴³, e estes vasos apresentam como característica espaços perivasculares aumentados, indicativo de doença dos pequenos vasos⁴⁶. Visto estes vasos terem anastomoses e colateralizações limitadas, as regiões cerebrais vascularizadas por estes são especialmente suscetíveis à hipoperfusão e dano na matéria branca cerebral. Nos capilares cerebrais observa-se diminuição da quantidade (rarefação capilar), perda de perícitos e células endoteliais (com consequente perda da barreira Hemato-encefálica), espessamentos da lâmina basal e acumulações de fibrina.

Uma característica do efeito da HTA nestes vasos é a deposição de colagénio (**lipohialinose**), degeneração do músculo liso vascular e infiltrações de produtos restantes da degradação de fibrina⁴⁷.

Stress Oxidativo

Este processo fisiopatológico, novamente, é exarcebado pela sinergia entre hipertensão arterial e o envelhecimento. Em pessoas jovens, as células cerebrais têm capacidades para se defender de espécies reativas de oxigénio (ROS), estas espécies são produzidas/promovidas por NADPH oxidases e mitocôndrias do endotélio e pelo músculo liso vascular aquando de tensões murais elevadas. As ROS têm forte componente na alteração neurovascular e função endotelial cerebral, sendo exarcebado pela hipertensão arterial. Parte deste mecanismo homeostático protetor é o fator nuclear eritróide 2 (NRF-2), que é um fator de transcrição que induz a transcrição de vários agentes anti-oxidantes aquando a presença de ROS⁴⁸. Em idosos, constata-se um stress oxidativo maior devido à menor resiliência celular a variações hemodinâmicas. Num estudo em ratos⁴⁹, demonstrou-se a associação de maior produção de ROS em ratos mais velhos com hipertensão do que em ratos jovens. A transcrição de NRF-2 e os agentes anti-oxidantes consequentes, parece estar diminuídos em idosos, adicionalmente há maior atividade de NADPH oxidases⁵⁰, levando assim a uma maior quantidade de ROS livres, causadores de dano cerebral⁵¹. Estudos recentes⁵², demonstraram ainda que o ácido úrico tem uma função neuroprotetiva, ativando o mecanismo NRF-2 e fatores neurotróficos. Ao administrar ácido úrico em ratos que sofreram de isquémia cerebral focal aquando a sua reperfunção, demonstrou-se uma melhoria significativa na supressão de ROS. Estudos futuros serão necessários para se encontrar vantagem preventiva ao administrar ácido úrico em doentes com fatores de risco de acidentes cerebrais vasculares e transitórios.

Outro estudo em ratos⁵³ sugeriu uma possível terapia com Resveratrol, que diminui a produção de ROS ao diminuir a expressão de NADPH oxidase, promovendo assim a

hiperemia funcional para regiões cerebrais ativadas. Mais estudos serão necessários para demonstrar associação de melhoria cognitiva ou preventiva em humanos.

Outros fatores protetores de stress oxidativo são Piridoxina⁵⁴, Biochanin⁵⁵, *Panax notoginseng* saponinas⁵⁶, ginkgolides e bilobalide⁵⁷. Faltam estudos que demonstram associação protetora destes compostos na prevenção de compromisso cognitivo vascular, mas é uma área de investigação possível.

O stress oxidativo atua de maneira sinérgica com a doença dos pequenos vasos, disrupção da barreira hemato-encefálica, rarefação capilar, neuro-inflamação e dilatação microvascular características da HTA e envelhecimento, provocando assim dano isquémico/hipóxico. Estudos recentes demonstram que o stress oxidativo também tem implicação na doença de Alzheimer⁵⁸.

Disfunções Endoteliais

A hipertensão arterial com o seu fluxo e pulso turbulento na microcirculação cerebral leva a dano endotelial, que por sua vez terá implicações na regulação do fluxo sanguíneo cerebral necessário para a hiperemia funcional cerebral. A produção de óxido nítrico (NO) é uma função crucial do endotélio que regula o fluxo cerebral, e a sua ausência ou diminuição leva à hipoperfusão cerebral. A sua produção está diminuída em idosos⁵⁰ e em hipertensos, sendo os dois factores de risco sinérgicos.

Estima-se que grande parte da causa da disfunção endotelial é stress oxidativo causado por ROS. Fora a função regulativa do fluxo sanguíneo cerebral do NO, este tem ainda como funções ser inibidor da agregação plaquetar, aumentando assim a probabilidade de enfartes lacunares em idosos e hipertensos. Também interage na proliferação de músculo liso vascular, adesão leucocitária e tem forte componente anti-inflamatória⁵⁹, sendo assim sugestivo que disfunções cognitivas causadas por diminuição de NO seja um processo multifacetado, com efeitos nas funções cerebrovasculares, neuronais, astrocíticas e da microglia.

Novos estudos também indicam a relação entre disfunção endotelial e a presença de doença de Alzheimer⁶⁰, no sentido em que a diminuição dos níveis de NO influencia a produção de proteínas precursoras de amilóide e A-Beta.

A hipertensão arterial causa ainda dano nos perícitos que envolvem o endotélio⁶¹, contribuindo assim para a disfunção da barreira hemato-encefálica que irá exacerbar a doença dos pequenos vasos. Por sua vez, a diminuição da perfusão cerebral e a consequente hipóxia cerebral na substância branca irá produzir metaloproteases (MMP) que irão,

sucessivamente, aumentar o dano endotelial e da barreira hemato-encefálica, aumentando assim a extravasão de proteínas plasmáticas (fibrinogênio, trombina, IgG) para o LCR e espaço perivascular e promovendo assim a neuroinflamação pela microglia e trombozes microvasculares²⁸. A neuroinflamação irá aumentar a produção de MMPs, citocinas pró-inflamatórias e ROS, que irão induzir dano neuronal e disfunções sinápticas, que irão refletir-se no declínio cognitivo.

Doença dos Pequenos Vasos

Os fenômenos fisiopatológicos da hipertensão anteriormente enunciados são causa da doença dos pequenos vasos. Ou seja, a disfunção endotelial, da hiperemia funcional, remodelações hipertróficas e eutróficas, lipohialinose, dano pericitial e stress oxidativo levam a alterações da microcirculação cerebral, denominado como doença dos pequenos vasos. Esta caracteriza-se, imagiológicamente por hiperintensidade da substância branca, enfartes lacunares, microhemorragias, disfunção da hiperemia funcional, todas causadores de défices cognitivos⁶².

Hiperintensidades da Substância Branca - São lesões da substância branca associada com doenças cerebrovasculares, sendo hipertensão o maior fator de risco para tal. Na ressonância magnética são visualizados como áreas difusas de alta intensidade de sinal, devido a mudanças da sua composição de água nas fibras e traços hidrofóbicos da matéria branca⁶³ e denominado, radiologicamente, como leucoaraiose. A prevalência destes em idosos com mais de 60 anos é de 87% em áreas subcorticais e 68% em áreas periventriculares, em idosos com idade superior a 80 anos 100% têm hiperintensidade em áreas subcorticais e 95% em áreas periventriculares. Há vários estudos sistemáticos que concluem na existência de um grau de alteração de cognição em pessoas com hiperintensidade⁶⁴, com foco na inteligência geral, memória, velocidade de processamento, funções executivas e atenção e percepção. Havendo um risco significativamente maior para acidentes vasculares cerebrais e uma duplicação do risco de ter demência.

De Leuw et al,⁶⁵ demonstrou que a duração de anos de hipertensão é o maior fator de risco para hiperintensidade da substância branca, e que esta associação está fortemente dependente da idade do doente, sendo novamente um processo sinérgico entre o envelhecimento e a hipertensão arterial. O risco relativo em pessoas hipertensas há mais de 20 anos e tendo uma idade entre 60 a 70 anos de ter lesões corticais e subcorticais da substância branca é de 24.3 em comparação com pessoas normotensas. Em pessoas com hipertensão controlada este risco é significativamente inferior aos não controlados, apresentando um risco relativo de 3.3 em comparação com pessoas normotensas. Demonstra-se assim o sucesso da terapêutica anti-hipertensiva em diminuir a incidência de lesões da matéria branca, e, conseqüentemente no declínio cognitivo. O estudo PROGRESS⁶⁶

verificou uma diminuição de 43% de novas hiperintensidades em 36 meses em pessoas tratadas com anti-hipertensivos, demonstrando assim que terapia anti-hipertensiva pode parar a progressão de hiperintensidades em doentes cerebrovasculares. É de salientar que existe maior risco de momentos de hipotensão durante as terapias anti-hipertensivas que, como elucidado anteriormente, têm graves consequências na perfusão cerebral quando a autoregulação cerebral está disfuncional em idosos e hipertensos crônicos.

Enfartes Silenciosos - Denominam-se enfartes silenciosos aqueles que se encontram em cérebros de pessoas aparentemente saudáveis e sem história pessoal de acidentes vasculares cerebrais ou transitórios. O avanço tecnológico permite identificar estes enfartes em cerca de 20% de idosos saudáveis⁶⁷. Demonstra-se que a presença de enfartes silenciosos duplica o risco de ter demência, e que doentes com enfartes silenciosos apresentavam pior resultados nos testes neuropsicológicos e maior declínio cognitivo⁶⁸. A fisiopatologia destes enfartes é explicada pelo dano causado da hipertensão na microvasculatura cerebral e pelo envelhecimento. Não só devido à diminuição de aporte de sangue pela diminuição dos lúmen dos vasos, mas pelo stress oxidativo e dano endotelial que faz com que haja uma maior morte celular à volta dos espaços perivasculares, criando-se assim pequenos focos de necrose.

Microhemorragias cerebrais - São hemorragias de tamanho reduzido (<5mm), provenientes de rutura de capilares. Criam dano cerebral focal, disrupção comunicativa entre neurónios e astrócitos, promovendo um estado pró-inflamatório com maior libertação de agentes inflamatórios e ativação da microglia, e rutura da barreira Hemato-encefálica⁶⁹. Normalmente, estas são associadas a angiopatia amilóide, contudo recentemente, verificou-se a associação também com HTA⁷¹. A prevalência de microhemorragias é de 24-56% em idosos. Têm efeitos deletérios nas funções executivas, na atenção e velocidade de processamento. Também estão associados com problemas comportamentais, tais como labilidade emocional, depressão, tendências suicidas e fadiga, dependente da região cerebral afetada. Novamente, em doentes hipertensos trata-se numa sinergia entre a hipertensão e envelhecimento, que pela sua libertação aumentada de ROS, remodelações vasculares, pressão e pulso arterial aumentado e neuroinflamação causam degeneração da matriz extracelular das paredes vasculares. Em cérebros idosos (com disfunção da autoregulação cerebral), manobras semelhantes a manobra de Valsava, tais como levantar pesos, tosse grave, sexo, vômitos, defecação, entre outros, criam condições que agravam microhemorragias devido ao aumento transitório da pressão arterial associada.

Riscos Modificáveis e Não-modificáveis

Idade - É dos riscos com maior efeito na relação HTA e CCV. Não só pela fisiologia do envelhecimento e o seu impacto no ambiente e na homeostasia cerebral mas também pelo efeito da duração da hipertensão. Verificou-se que quanto maior a duração de hipertensão nos doentes, pior será a atividade e cognição cerebral, devido aos efeitos crónicos deletérios da HTA na microcirculação cerebral, anteriormente explicados. É de salientar que há estudos que demonstrem que existe uma associação benéfica de pressão sistólica aumentada em idosos mais velhos (>80anos)⁷⁰. Robyn et al⁷¹ identificou que em centenários a hipertensão arterial tem efeitos benéficos no *status* funcional e que pressões sistólicas diminuídas estavam associadas a pior resultados nos testes neuropsicológicos. Esta controversia pode-se explicar pela mal-adaptação da autoregulação cerebral pela idade e diminuição da vasodistensabilidade, ficando os idosos mais suscetíveis a hipóxias cerebrais quando ocorrem níveis sistólicos normais ou baixos.

Sexo - Não há estudos concretos que analisem a diferença de sexo na associação entre HTA e CCV. No que respeita à remodelação hiper- e eutrófica, há evidência de que o sexo feminino é um fator de risco para maior remodelação quando comparado com o sexo masculino⁷², contudo não se sabe a fisiopatologia desta discrepância entre sexo.

Educação - Verifica-se que um nível educacional baixo está associado com um risco maior de CCV e também de demência de alzheimer⁷³. O risco relativo para pessoas de baixa educação (educação primária) é de 3.2 em comparação com pessoas de alta educação para demência em geral e 2.1 para demência vascular.

Dieta - Existe forte associação entre a dieta dum pessoa com a sua função cognitiva¹⁰. Tendo em conta a componente fisiopatológica do stress oxidativo causado por ROS na função cognitiva, existem dúvidas sobre a administração de antioxidantes para preservar a função cognitiva ou reduzir o declínio cognitivo. Consumo elevado de vegetais (ricos em antioxidantes) está associado a um declínio mais lento em idosos⁷⁴. Contudo, há outros estudos que contrariam tal afirmação²⁷.

Nesta revisão bibliográfica sobre nutrição e os seus efeitos na cognição⁷⁵, verificou-se uma associação negativa com níveis baixos de Magnésio com a cognição, visto que promove stress oxidativo, neuroinflamação e diminui a condução sinérgica. Verificou-se que em doentes dementes, estes apresentavam menor concentrações de magnésio. Serão necessário mais estudos com vista para elucidar se administração de magnésio é eficaz na prevenção de CCV e DA.

Outra componente nutricional que tem sido objeto de estudo, são os ácidos gordos Omega-3, presentes em peixe gordos. Tem interesse devido à sua função antioxidante, anti-inflamatória e por serem componentes importantes na estrutura da membrana de fosfolípidos. Considera-se ser um nutriente crítico na função neuronal. Há estudos que cheguem a conclusões contraditórias, umas encontrando associação de que alto consumo de peixe diminui o risco de declínio cognitivo, e outras que não encontram efeitos significativos nesta associação¹⁰.

Tem havido fortes indícios de que um consumo elevado de Cafeína reduz a prevalência de Demências. Explica-se isto por efeitos anti-oxidantes e propriedades inibidoras de produção de Beta-amilóide. Sabe-se que o café e cafeína fortalecem a memória de curto prazo e cognição, contudo faltam estudos que demonstrem o efeito a longo prazo. Estudos com resultados significantes demonstraram uma redução de demência Alzheimer e CCV de 65% associados ao alto consumo de cafeína⁷⁶. Um estudo português encontrou uma redução de risco de demência em mulheres com alto consumo de cafeína, tendo um risco relativo somente de 0.49⁷⁷ quando comparado com mulheres de baixo consumo.

O consumo de cacau parece aumentar a perfusão cerebral e promover a neuro-gênese, função neuronal e condução sinérgia¹⁰. O aumento do consumo deste na dieta demonstra melhorar as funções cognitivas associado a uma diminuição de 41% de risco de declínio cognitivo.

A suplementação de vitaminas, tais como C, D, B12 ou E, demonstram resultados contraditórios, com estudos que comprovem melhorar a função cognitiva com o consumo elevado destes (B12), e outros que não encontraram resultados significantes. Mais estudos serão necessários para elucidar a função vitamínica no ambiente cerebral.

Dentro das diferentes dietas mundias, a dieta mediterrânea é das mais saudáveis e serve como modelo duma alimentação saudável. Sendo uma dieta rica em vegetais, fruta, frutos secos, e azeite como principal componente gorduroso, alto consumo de pão e produtos de gramíneas, alto consumo de peixe, consumo de carne vermelha em moderação, alto consumo de laticínios diários. Esta dieta está associada a uma diminuição generalizada de mortalidade, dentro desta, especificamente de origem cardiovascular, cancro, doença de Parkinson e demência de Alzheimer⁷⁸. Uma revisão sistématica recente verificou que pessoas com forte aderência à dieta mediterrânea têm 33% de risco diminuído de terem CCV ou doença de alzheimer^{79,10}.

Por outro lado outras dietas demonstram também associação com CCV. As dieta ricas em carne vermelha demonstram risco duplicado de CCV quando comparado com uma dieta

vegetariana pura. Na dieta paleolítica em pessoas obesas está demonstrado que há melhoria significativa de memória episódica, contudo observa-se o mesmo quando as pessoas obesas perdem o peso pelas recomendações nutricionais, demonstrando mais a associação de obesidade com efeitos deletérios na cognição do que o específico efeito da dieta⁸⁰.

Tendo em conta a falta de terapêutica eficaz no tratamento de demência vascular ou declínio cognitivo ligeiro, a adesão a uma dieta saudável é importante na prevenção destas morbidades.

Exercício físico- A fisiologia de exercício físico no cérebro tem várias vantagens para a saúde cerebral de indivíduos. Melhorando a habilidade de aprendizagem e de memória, protege da degeneração neuronal e melhora a depressão. Aumenta a plasticidade sináptica por interagir diretamente com a produção, estrutura, metabolismo e função vascular de neurónios⁸¹. A perfusão cerebral está melhorada em doentes fisicamente ativos e existe diminuição de stress oxidativo.

Contudo, independentemente das vantagens fisiológicas do exercício físico estarem esclarecidos, alguma comunidade científica tem problemas em encontrar uma associação significativa entre exercício físico e prevenção de declínio cognitivo^{82,83,84}. Contudo, na realização de atividade física de longa data, demonstrou-se níveis mais elevados de cognição nos testes neuropsicológicos, menor declínio cognitivo e menor prevalência de demência vascular⁸⁶. O processo benéfico do exercício explica-se também pela diminuição de fatores de risco para CCV, tais como HTA, dislipidemia e diabetes.

Fatores genéticos - A interação genética de maior valor é a variante E4 da apolipoproteína E (APOE4), que tem forte impacto na degeneração da matriz extracelular da barreira hemato-encefálica e dos pericitos⁸⁵. Esta alteração genética funciona de maneira sinérgica com HTA na fisiopatologia de CCV. O estudo Honolulu-Asia Aging study¹⁵ demonstrou que a presença da mutação APOE4, concomitantemente com pressão sistólica >160mmHg tem um risco relativo de 13 no impacto na cognição quando comparado com doentes somente hipertensos e negativos para a mutação. Sheat et al⁸⁶, demonstrou numa população australiana de 1474 pessoas cognitivamente normais, que após um seguimento de 8 anos houve declínio estatisticamente significativo na memória episódica, habilidade verbal e cognição geral nas pessoas com mutação APOE4.

Contudo, existem uma grande quantidade de outros estudos que contrariam esta associação⁸⁷, Klages et al⁸⁸, verificou que a presença do gene mutado APOE4 aumentava a risco de obter demência de alzheimer mas não de CCV.

Consumo de Álcool - O consumo de álcool tem implicações graves cognitivas quando ingerido em grandes quantidades e de maneira crônica⁸⁹. É de salientar, que pessoas com consumo pequeno ou moderado de álcool têm habilidades cognitivas superiores a pessoas com nenhum consumo de álcool^{90 91}, contudo a causa não está bem elucidada.

Consumo de Tabaco - O consumo de tabaco leva a um estado inflamatório e a stress oxidativo no sistema cardiorespiratório e neurológico¹⁰. Esta meta-análise com amostra de 26,374 participantes com seguimento de 12 meses, demonstrou que fumadores ativos têm um risco relativo de 1.78 de demência vascular quando comparado com não fumadores e que avaliam pior nos teste neuropsicológicos⁹².

Obesidade - A obesidade demonstra ser um fator de risco para declínio cognitivo e prevalência de demência, atuando de maneira sinérgica com a hipertensão arterial^{93,2,94}. As causas inerentes são explicadas por estados pro-inflamatórios, dislipidemia, aterosclerose, entre outros riscos associados com obesidade. Contudo, demonstra-se que a obesidade nos grandes idosos tem mecanismos benéficos para reduzir o declínio cognitivo, enquanto na idade adulta e idosa jovem têm mecanismos deletérios: esta controversia é semelhante com o que acontece com a hipertensão arterial nos idosos mais velhos mas mais estudos serão necessários para explicar a fisiopatologia, uma possibilidade apresentada é que o estrogênio libertado pelos adipócitos abdominais têm função protetora para a cognição⁹⁶.

Síndrome Metabólicos - A Diabetes mal controlada demonstra uma associação positiva com o declínio cognitivo, pelo seu efeito micro e macro-vascular mas especialmente pelo efeito pro-trombótico que produz¹⁰. Demonstra-se um efeito deletério na perfusão cerebral quando valores descontrolados de glicemia, sejam estes de hiperglicemia ou hipoglicemia. Encontra-se um ciclo vicioso neste aspeto, dado que hipoglicemias causam disfunções cognitivas, e disfunções cognitivas, por sua vez, aumentam a prevalência de hipoglicemias. Contudo os síndromes metabólicas não parecem ter efeito sinérgico com a HTA, sendo fatores independentes.

Acidentes vasculares isquémicos

O risco de demência após um acidente vascular cerebral (AVC), quando comparado com grupos de controlo, é o dobro, aproximando-se dos 10% dependente da severidade do AVC. Sendo fatores de risco pós AVC para a geração de demência a idade, o nível de educação, declínio cognitivo pré-enfarte, dislipidemia, diabetes, fibrilhação atrial, e, o fator com maior impacto a ocorrência de um segundo AVC após o primeiro (risco de 30%)¹⁰.

Fibrilhação auricular

Estudos comprovam haver relação, seja ela direta ou indireta, entre presença de Fibrilhação Auricular (FA) e declínio cognitivo geral^{95,96}. Indiretamente, explica-se pelo maior risco de AVC, contudo as causas para a relação direta ainda são escassas e mais estudos serão necessários para elucidar a situação.

Domínios cognitivos afetados

Normalmente para se avaliar o compromisso cognitivo vascular, desde o declínio cognitivo leve até à demência vascular, utilizam-se testes neuropsicológicos (MMSE, MOCA, entre outros) e estudos imagiológicos (TAC, angio-TAC, RMN). Na maioria dos testes neuropsicológicos avalia-se um declínio cognitivo geral, não especificando em que domínios cerebrais existe disfunção. Criação de novos testes neuropsicológicos com enfoque na Memória, Função Executiva e Velocidade de Processamento poderiam elucidar de maneira mais eficaz o impacto da hipertensão na cognição cerebral. A associação entre hipertensão arterial e CCV tem como maior impacto cognitivo a velocidade de processamento, a capacidade de atenção e função executiva⁹⁷. Prasantjit et al⁹⁸, verificou que quando se compara a doença dos pequenos vasos com demência vascular, verifica-se que na primeira há mais perda de atenção, maior disfunção executiva e défices visuoperceptuais enquanto na demência vascular há maior impacto na linguagem, défices visuoespaciais e dificuldades em cálculos.

Existe dificuldade em especificar que domínios cognitivos estão afetados em certas demências visto que em muitas situações se trate de demências mistas (AD-DVa), nesses casos encontramos domínios cognitivos afetados de ambas as demências. Fisiopatologicamente, tal associação é explicada pelos fatores de risco semelhantes nas duas demências.

A maior diferença entre demência vascular e Alzheimer é que na DA a capacidade de memória está mais afetada que na DVa no início da demência. Numa demência vascular desenvolvida, a capacidade de memória deterioriza-se sucessivamente e aproxima-se aos efeitos deletérios na memória vistos numa DA⁹⁹.

Constata-se ainda alguma dificuldade na comunidade científica em relacionar HTA e demência Vascular^{100,101}. Existem estudos que demonstram claramente uma associação entre HTA na idade adulta com deterioração da cognição e desenvolvimento de demência vascular na idade idosa. Contudo, existe dificuldade em encontrar relação entre HTA na idade idosa com desenvolvimento de demência vascular, visto que esta mesma poder ter efeito neuro-protetor como anteriormente explicado. Salienta-se que pode haver declínio cognitivo nestes doentes devido à HTA, mas não é suficiente para os critérios de demência.

Associação entre a duração de HTA com efeitos cognitivos

Vida Adolescente - Há poucos estudos que estudam efeitos cognitivos em indivíduos jovens inferior a 18 anos com hipertensão arterial. Um estudo japonês demonstra que 1-3% de Crianças no 2º ciclo e adolescentes têm hipertensão essencial¹⁰². Outro estudo americano¹⁰³ aponta para 1-2% de crianças e adolescentes com HTA. Demonstra-se grande associação entre obesidade infantil e a presença de hipertensão, fazendo com que a prevenção da obesidade infantil seja de grande interesse de saúde pública. Sintomas agudos ou lesões de órgãos em crianças com hipertensão é raro, visto que as pressões arteriais são moderadas e a autoregulação cerebral compensa as variações. As maiores consequências de hipertensão infantil é a presença desta ao longo da vida, com as suas implicações de saúde, salientando dentro destas, o impacto da hipertensão na idade adulta e presença de declínio cognitivo. Mas já mesmo em crianças e adolescentes existem estudos^{104,105} que demonstrem a associação entre HTA e piores resultados em testes neuropsicológicos do que em normotensos, havendo especial declínio na função executiva. Também se demonstrou que crianças e adolescentes hipertensos apresentam mais problemas comportamentais, tais como, distúrbio de humor, ansiedade e depressão. Outro resultado destas revisões bibliográficas, demonstraram que a probabilidade destes jovens apresentarem um problema de aprendizagem é quatro vezes superior a normotensos.

Vida Adulta - Nos últimos anos mais estudos têm demonstrado associação entre pressões sistólicas aumentadas em adultos jovens (25 anos) com declínio cognitivo 25 anos depois, com especial enfoque na memória verbal, velocidade de processamento e função executiva¹⁷. Em adultos hipertensos com mais de 25 anos, imensos estudos demonstram a associação, tal como indicam estas revisões^{15,6}. Dos estudos mais impactantes salientam-se o HAAS¹⁵ e o estudo de Framingham¹⁰⁶ que demonstrou declínio na capacidade de atenção e memória por cada incremento de 10mmHg na pressão sistólica.

Idosos - Na vida idosa a situação clínica fica diferente e não tão evidente, sendo necessário dividir esta idade em duas componentes. Uma, são idosos jovens (>65 e <85 anos), outra são idosos mais velhos (>80anos). É necessário separá-los, visto que a hipertensão tem propriedades contrárias numa e noutra consoante os mais recentes estudos, contudo, continua a haver muitas dúvidas na comunidade científica sobre esta situação, e mais estudos serão necessárias. Identifica-se que em idosos jovens a presença de hipertensão arterial crónica continua a ter efeitos deletérios no declínio cognitivo destes^{107,108}. Nos idosos superiores a 80 anos, vários estudos⁷¹ demonstram a associação contrária, demonstrando que pressão sistólica aumentada é um fator protetor para declínio cognitivo. Uma revisão analisou dois estudos (Rotterdam¹⁰⁹ e Gothenburg H-70¹¹⁰) com amostras de

idosos mais velhos, verificando que o risco relativo em hipertensos é de 0.93 por cada 10mmHg de pressão sistólica e 0.89 por cada 10mmHg de diastólica. Esta situação explica-se pela perfusão cerebral necessária dos idosos, que em certos indivíduos com disfunção autoregulatória e processos de envelhecimento de vasos, só é respeitada com tensões arteriais mais elevadas. Há um risco na população idosa de hipoperfusão do cérebro com tensões arteriais baixas ou normais. Pessoas com hipertensão crônica desde a idade adulta estão em maior risco para CCV, tendo desregulado a sua curva de autoregulação cerebral e contribuindo para a fisiopatologia de CCV, e que na idade idosa se deparam com pressões arteriais normais ou baixas. O estudo Framingham¹⁰⁶ demonstra que em pessoas hipertensas na idade adulta e com diminuição da pressão arterial aquando idoso têm um risco de 2.4 vezes superior para a presença de demência.

É de salientar que a situação „benéfica“ e „protetora“ da hipertensão arterial em idosos tem alguns pontos de crítica na comunidade científica. Especialmente, na procura da causalidade de pressão arterial diminuída com demência. Há estudos^{45,111} que indicam que em pessoas com demência, nos 6 anos antecedentes a esta doença, identificaram-se, sucessivamente, pressões sistólicas diminuídas, criando assim a dúvida de que em estudos, tais como Rotterdam e Gothenburg H-70, as conclusões destes estão enviesadas, visto que a demência e o processo fisiopatológico desta é que diminuem a pressão sistólica. Ou seja, a conclusão de que pressões arteriais baixas em idosos mais velhos propiciam maior risco de demência é incerto, dado que esta diminuição de pressão sistólica pode dever-se ao dano que a hipertensão arterial crônica causou nos anos antes da demonstração clínica de demência, pensa-se que a razão para isto é multifacetada, por um lado em doentes dementes verifica-se um decréscimo de peso ao longo do tempo e por outro lado mudanças e danos nos centros regulatórios do tronco cerebral (barroreceptores) que propiciam a diminuição da pressão sistólica¹⁰⁹. Não se nega que as pressões arteriais baixas pioram o funcionamento cognitivo nos idosos mais velhos devido a mecanismos anteriormente explicados (autorregulação e hiperemia cerebral), contudo mantém-se a dúvida científica: se é a demência que causa pressão arterial mais baixa ou se é a pressão arterial mais baixa que causa demência.

Mais estudos serão necessários para explicar melhor esta dúvida de causalidade.

Terapêutica

Terapêutica anti-hipertensiva

A situação terapêutica para a associação entre HTA e CCV é menos prometedora do que se preferia, havendo mais estudos clínicos que falham demonstrar associação benéfica de terapia antihipertensiva como terapêutica preventiva de progressão de CCV, do que estudos que apresentam resultados benéficos¹⁰. Um grande problema nos estudos clínicos é que apresentam quase todos os mesmo problemas de enviesamento, que não têm amostra randomizada, têm heterogeneidade no rastreio e diagnóstico de demência, um tempo de follow-up demasiado curto (cerca de 2 anos), doentes com baixo risco de demência dada a sua idade relativamente jovem, utilização de testes neuropsicológicos com baixa sensibilidade para melhoria cognitiva (MMSE) e o estudo do efeito anti-hipertensivo no CCV ser um objetivo secundário dos estudos.

Dos estudos que demonstraram efeito benéfico da terapia anti-hipertensiva salientam-se o estudo Syst-Eur¹¹², HYVET¹¹³, SPRINT¹¹⁴, ARIC¹¹⁵, HAAS¹¹⁶ e Rotterdam¹¹⁷.

No estudo Syst-Eur¹¹², observaram-se durante 2 anos 1238 doentes sobre terapia anti-hipertensiva (nitrendipine + enalapril +- hidroclorotiazida) e 1180 doentes sobre placebo. Todos estes doentes apresentavam no início do estudo uma PS de 160-219mmHg, <95mmHg de PD, ausência de demência, e >60 anos. Verificou-se uma diminuição de 50% na incidência de Demência na população com tratamento, de 7.7 para 3.8 casos por 1000 anos-doentes e concluindo-se que se em 1000 doentes hipertensos fossem tratados corretamente durante 5 anos, 19 casos de demência poderiam ser prevenidos.

No estudo HYVET¹¹³, observaram-se 3336 doentes hipertensos, sem demência, >80 anos durante 2.2 anos. Verificou-se que nos 1687 doentes sobre terapia anti-hipertensiva um decréscimo de 38 para 33 casos por 1000 anos-doente, comparando com os 1649 doentes sobre placebo. Estes resultados não são estatisticamente significativos, contudo quando analisado e integrado em meta-análise, verifica-se a vantagem do uso de anti-hipertensores.

No estudo SPRINT¹¹⁴, observaram-se adultos >50 anos com hipertensão, e submetendo-os à terapia hipertensiva, dividindo-os em 2 grupos. Um grupo de 4683 doentes com objetivo terapêutico de PS<140mmHg (grupo *standard*) e outro com 4678 doentes com objetivo terapêutico de PS<120mmHg (grupo intensivo). Verificou-se a presença, após uma mediana de seguimento de 5.11 anos, 149 doentes com demência no grupo intensivo de terapêutica, e 176 doentes com demência no grupo *standard*, havendo um risco diminuído significativo de declínio cognitivo ligeiro no grupo intensivo de terapêutica quando comparado com o *standard* (14.6 e 18.3 por 1000 anos-doente, respetivamente). Devido a

este estudo e outros, o objetivo de pressão sistólica para as *Guidelines* Europeias de Hipertensão para a prevenção de dano cerebrovascular e CCV é de <130mmHg.

No estudo ARIC¹¹⁵, verificou-se que doentes com terapia anti-hipertensiva tinham após 20 anos de seguimento um declínio cognitivo semelhante a doentes pre-hipertensos. Contudo, apresentavam resultados piores do que pessoas normotensas.

No estudo HAAS¹¹⁶, verificou-se que o risco de demência em pessoas hipertensas sobre terapia anti-hipertensiva, assemelhava-se a pessoas normotensas após 12 anos de terapia controlada e que apresentavam menor risco de demência quando comparados com doentes não medicados.

Finalmente, no estudo Rotterdam¹¹⁷, verificou-se numa amostra de 6249 doentes hipertensos, dependente do uso ou não de terapia anti-hipertensiva, uma redução do risco de 8% de demência por ano de tratamento controlado em doentes < ou =75anos. E um risco diminuído de 4% por ano de tratamento controlado em doentes > 75 anos.

Em relação ao tipo de medicamento anti-hipertensivo recomendado para doentes com risco CCV, a comunidade científica não está de acordo. Verifica-se o maior uso de medicamentos, tais como, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima convertora de Angiotensina (IECAs) e inibidores dos recetores angiotensina (ARAs). Estudos recentes, verificaram que doentes sobre terapêutica de bloqueadores de canais de cálcio obtiveram resultados piores nos testes neuropsicológicos do que os medicados com IECAs ou ARAs. Possíveis razões para tal, é a fisiopatologia da angiotensina nos mecanismos cerebrovasculares e o impacto negativo de antagonistas de cálcio no mecanismo autoregulatório da microcirculação cerebral¹¹⁸.

Shan et al¹¹⁹ realizaram uma metaanálise que demonstra a vantagem do uso de IECAs e ARAs na prevenção de doença de alzheimer e de declínio cognitivo associado ao envelhecimento. O uso destes medicamentos diminui substancialmente o risco de declínio cognitivo associado ao envelhecimento com um risco relativo de 0.65 quando comparado com doentes sem tratamento. Salientando-se ainda, o risco relativo ainda menor em pessoas com medicação ARA (0.40) do que com medicação IECA (0.72) na prevenção do declínio cognitivo associado ao envelhecimento.

Terapêutica anticoagulante

Tendo em conta o risco duplicado de demência após um episódio de acidente cerebrovascular, estima-se que um terço de demências poderiam ser prevenidas por terapias preventivas de AVC^{117,120}. Havendo assim importância em identificar pessoas com alto risco de AVC (fibrilhação auricular, dislipidemia, diabetes, aterosclerose, HTA, fumadores,

história clínica de acidente isquêmico transitório, etc) e medicá-los corretamente com anti-coagulantes.

Terapêutica antilipídica

O uso de estatinas ao diminuir o risco de AVC pode, de maneira indireta diminuir o risco de CCV, contudo há estudos que não encontraram associação direta de diminuição de risco¹⁰.

Terapêutica de Demências

Tendo em conta a terapêutica dirigida à demência, nos casos de CCV, estes não têm grande efeito. A medicação inibidora de colinesterase, tais como donepezil, galantamina ou rivastigmina, demonstraram um efeito ligeiro na melhoria de sintomas em doentes com CCV. Verifica-se melhoria em casos, somente, ligeiros e moderados de doentes e não em casos severos. A memantina neste contexto parece ser contra-indicada visto contribuir ou ser causa de delírios em doentes CCV¹²¹.

Novos Medicamentos

A medicação dirigida para CCV é inexistente, havendo estudos que procuram encontrar novos medicamentos que melhoram a função sináptica, ou diminuem a neuroinflamação. Dentro destes novos potenciais medicamentos, destaca-se o **Bryostatin-1**¹²². Este medicamento é um ativador seletivo da Proteína Cinase C epsilon (PKC ϵ), que pode melhorar a função sináptica e cognitiva após uma isquemia cerebral, funcionando como medicamento anti-apoptótico, indutor de remodelação/reparação sináptica e sinaptogénico (induz sinapses) devido à estimulação de fatores de crescimento cerebrais (BDNF)¹²³. PKC ϵ é uma enzima anti-apoptótica e normalmente está suprimida após um evento isquémico. Estima-se que este medicamento tem como vantagem também de curar o dano a longo termo, visto que os efeitos benéficos da medicação continuam mesmo após o fim do tratamento. Os estudos publicados até a data de hoje são somente em ratos¹²¹ ou, mais recentemente, em doentes com DA¹²², onde verificou-se melhoria nos testes neuropsicológicos após a toma da medicação. Em ratos não só se verificou uma melhoria nos testes de labirintos mas também uma recuperação de memória em labirintos realizados anteriormente esquecidos. Serão necessários mais estudos em doentes com CCV para verificar um efeito protetor na administração desta medicamento.

Outro medicamento potencial é **Citicolina**, um nucleótido necessário para a síntese de fosfolípidos estruturais de membrana. Estudos verificaram alguma atividade neuroprotetora deste medicamento¹²⁴. Este estudo verificou que na administração de cafeína com citicolina, a amostra obteve resultados significativamente melhores em testes neuropsicológicos e de inteligência¹²⁵. Contudo, estudos que avaliam a eficácia deste medicamento em doentes com CCV são escassos, e mais estudos serão necessários.

A Estimulação de corrente transcranial direta anodal (**tDCS**) demonstrou melhoria significativa em doentes com demência de Alzheimer, este estudo¹²⁶ verificou que o mesmo se sucede com doentes com demência vascular, apresentando estes melhoria na memória visual de curto-prazo, memória de trabalho e controlo executivo.

Outro estudo¹²⁷ prometedora baseia-se em reduzir o stress oxidativo e melhorando a capacidade angiogénica em células endoteliais envelhecidas. A base disto assenta no facto que a depleção de NAD⁺ está associada ao envelhecimento e a alterações negativas na vasculatura cerebral. A administração dum medicamento precursor de NAD⁺ , **Mononucleótido de Nicotinamida**, melhorou significativamente os processos angiogénicos e diminuiu a produção de radicais livres em ratos. Contudo, ainda faltam ensaios clínicos em humanos para se poder demonstrar melhor a eficácia deste medicamento.

Em contexto prático/clínico, quase a totalidade destes medicamentos ou técnicas acima mencionados não podem ser usados em doentes que não estejam inseridos em ensaios clínicos, mas espera-se que estes medicamentos nos próximos anos possam ser acessíveis para um maior leque de doentes, após demonstrado o sucesso destes. É de salientar que a Citicolina já está disponível para o uso da população com receita médica, contudo visto os poucos dados científicos que demonstrem associação benéfica em doentes com CCV não há indicação formal ou protocolos que prevêm o seu uso clínico.

Discussão e Conclusão

Tendo em conta o grande impacto que o compromisso cognitivo vascular tem na saúde e ao nível sócio-económico, no mundo em geral, é da maior importância prevenir e reduzir os fatores de risco daí advenientes. Na comunidade científica, a fisiopatologia de como a hipertensão arterial leva ao declínio cognitivo não está completamente enunciada e explicada, mas os conhecimentos atuais já são suficientes para alertar/informar governos, profissionais de saúde, e a população, em geral, sobre a necessidade de encontrar maneiras e estratégias para prevenir não só a hipertensão arterial e as suas consequências deletérias na saúde geral da população, mas também o seu forte impacto na cognição cerebral das pessoas.

Em suma, a hipertensão arterial afeta a integridade estrutural do cérebro, remodelando os vasos cerebrais, promovendo danos endoteliais, disrupção da barreira hemato-encefálica e stress oxidativo que, em sinergia, podem causar uma inflamação neuronal e um dano cerebral com impacto deletério na cognição. Este dano traduz-se em microhemorragias cerebrais, enfartes lacunares e hiperintensidades da matéria branca.

A falta de terapêuticas dirigidas à demência vascular e ao declínio cognitivo ligeiro, torna necessária uma abordagem preventiva para o problema em questão. Verifica-se que a medida com maior taxa de sucesso na prevenção de CCV é a de controlar a hipertensão arterial desde o seu aparecimento até à morte do doente, sendo imprescindível uma abordagem personalizada no controlo da hipertensão, bem como avaliações neuropsicológicas de rotina em pessoas com início de declínio cognitivo para adaptar melhor a terapêutica anti-hipertensiva ao caso concreto. É crucial que profissionais de saúde tenham conhecimento exato do efeito deletério de hipertensão arterial na perfusão cerebral de idosos, mas também do facto de que a presença de hipotensão ou tensões normais em indivíduos anteriormente hipertensos pode exarceberar ou levar à presença de declínio cognitivo. Em sinergia com o controlo da pressão arterial, é benéfico para a saúde cerebral ter um estilo de vida saudável, promovendo o exercício físico, prevenir e controlar a obesidade, riscos cardiovasculares e metabólicos, abster-se de fumar, ter uma dieta saudável, preferencialmente uma dieta mediterrânea, e promover a atividade cerebral com atividades estimulantes.

Serão necessários mais estudos para entender melhor a fisiopatologia da hipertensão arterial na cognição vascular, para assim criar terapêuticas dirigidas e seletivas para prevenir ou retardar o declínio cognitivo. Até esse ponto chegar, o único e melhor foco terapêutico assenta na prevenção.

Bibliografia e Webgrafia

- ¹ NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). “Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants.” *Lancet* (London, England) vol. 398,10304 (2021): 957-980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
- ² <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- ³ Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., Amann, M., Anderson, H. R., Andrews, K. G., Aryee, M., Atkinson, C., Bacchus, L. J., Bahalim, A. N., Balakrishnan, K., Balmes, J., Barker-Collo, S., Baxter, A., Bell, M. L., Blore, J. D., Blyth, F., ... Memish, Z. A. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England), 380(9859), 2224–2260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
- ⁴ Rodrigues, A., Gaio, V., Kislava, I., Garf-iversen, Di., Cordeiro, E., Silva, A.C... „Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015)“ 2015. https://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4760/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_NEspecia8-2017_artigo2.pdf
- ⁵ Ferri, C., Sousa, R., Albanese, E., Ribeiro, W., Honyashiki, M., „World Alzheimer report 2009“ Alzheimer’s Disease International 2009. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport.pdf>
- ⁶ Iadecola, C., Dering, M., Hachinski, V., Joutel, A., Pendlebury, S. T., Schneider, J. A., & Dichgans, M. (2019). Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(25), 3326–3344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>
- ⁷ Fleming, R., Zeisel, J., Arch, K.B.B., „World Alzheimer Report 2020“ Alzheimer’s Disease International. 2020. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2020Vol1.pdf>
- ⁸ Wortmann, Marc. “Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report.” *Alzheimer’s research & therapy* vol. 4,5 40. 21 Sep. 2012, doi:10.1186/alzrt143
- ⁹ Wu, Y. T., Fratiglioni, L., Matthews, F. E., Lobo, A., Breteler, M. M., Skoog, I., & Brayne, C. (2016). Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *The Lancet. Neurology*, 15(1), 116–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00092-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00092-7)
- ¹⁰ Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., Roman, G. C., ... American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), 2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- ¹¹ Nunes, Belina et al. “Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal.” *BMC neurology* vol. 10 42. 11 Jun. 2010, doi:10.1186/1471-2377-10-42
- ¹² Ruano, Luis et al. „Prevalence and Causes of Cognitive Impairment and Dementia in a Population-Based Cohort From Northern Portugal“ *American Journal of Alzheimer’s Disease & Other Dementias*® 2019, Vol. 34(1) 49-56. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1533317518813550>
- ¹³ Ruano, L., Araújo, N., Branco, M., Barreto, R., Moreira, S., Pais, R., Cruz, V. T., Lunet, N., & Barros, H. (2019). Prevalence and Causes of Cognitive Impairment and Dementia in a Population-Based Cohort From Northern Portugal. *American journal of Alzheimer’s disease and other dementias*, 34(1), 49–56. <https://doi.org/10.1177/1533317518813550>
- ¹³ Loeff, Martin, and Harald Walach. “The omega-6/omega-3 ratio and dementia or cognitive decline: a systematic review on human studies and biological evidence.” *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics* vol. 32,1 (2013): 1-23. doi:10.1080/21551197.2012.752335
- ¹⁴ Mast, H., Tatemichi, T. K., & Mohr, J. P. (1995). Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*, 132(1), 4–10. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(95\)00116-j](https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00116-j)
- ¹⁵ Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., & Havlik, R. J. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of aging*, 21(1), 49–55. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00096-8)
- ¹⁶ Gelber, R. P., Launer, L. J., & White, L. R. (2012). The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment. *Current Alzheimer research*, 9(6), 664–672. <https://doi.org/10.2174/156720512801322618>
- ¹⁷ Yaffe, K., Vittinghoff, E., Pletcher, M. J., Hoang, T. D., Launer, L. J., Whitmer, R., Coker, L. H., & Sidney, S. (2014). Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation*, 129(15), 1560–1567. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004798>
- ¹⁸ Jia, L., Du, Y., Chu, L., Zhang, Z., Li, F., Lyu, D... “Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study.” *The Lancet. Public health* vol. 5,12 (2020): e661-e671. doi:10.1016/S2468-2667(20)30185-7

- ¹⁹ Kennelly, Sean P et al. "Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword." *Ageing research reviews* vol. 8,2 (2009): 61-70. doi:10.1016/j.arr.2008.11.001
- ²⁰ Shang, Suhang et al. "The Age-Dependent Relationship between Blood Pressure and Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study in a Rural Area of Xi'an, China." *PloS one* vol. 11,7 e0159485. 20 Jul. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0159485
- ²¹ Jordan, J., Kurschat, C., & Reuter, H. (2018). Arterial Hypertension. *Deutsches Arzteblatt international*, 115(33-34), 557–568. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>
- ²² Breijjyeh, Zeinab, and Rafik Karaman. "Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 25,24 5789. 8 Dec. 2020, doi:10.3390/molecules25245789
- ²³ Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009. Chapter 2, Anatomy and Ultrastructure. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53086/>
- ²⁴ Iadecola, Costantino. "The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease." *Neuron* vol. 96,1 (2017): 17-42. doi:10.1016/j.neuron.2017.07.030
- ²⁵ Shekhar, S., Liu, R., Travis, O. K., Roman, R. J., & Fan, F. (2017). Cerebral Autoregulation in Hypertension and Ischemic Stroke: A Mini Review. *Journal of pharmaceutical sciences and experimental pharmacology*, 2017(1), 21–27.
- ²⁶ Paulson, O. B., Strandgaard, S., & Edvinsson, L. (1990). Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 2(2), 161–192.
- ²⁷ Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J., Bratzke, L. C., Faraci, F. M., Gorelick, P. B., Gulati, M., Kamel, H., Knopman, D. S., Launer, L. J., Saczynski, J. S., 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. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 68(6), e67–e94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>
- ²⁸ Andresen, J., Shafi, N. I., & Bryan, R. M., Jr (2006). Endothelial influences on cerebrovascular tone. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 100(1), 318–327. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00937.2005>
- ²⁹ Sweeney, M. D., Zhao, Z., Montagne, A., Nelson, A. R., & Zlokovic, B. V. (2019). Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiological reviews*, 99(1), 21–78. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>
- ³⁰ Iadecola, Costantino, and Rebecca F Gottesman. "Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension." *Circulation research* vol. 124,7 (2019): 1025-1044. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313260
- ³¹ Longden, T. A., Hill-Eubanks, D. C., & Nelson, M. T. (2016). Ion channel networks in the control of cerebral blood flow. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(3), 492–512. <https://doi.org/10.1177/0271678X15616138>
- ³² Mederos y Schnitzler, M., Storch, U., Meibers, S., Nurwakagari, P., Breit, A., Essin, K., Gollasch, M., & Gudermann, T. (2008). Gq-coupled receptors as mechanosensors mediating myogenic vasoconstriction. *The EMBO journal*, 27(23), 3092–3103. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.233>
- ³³ Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, Mali WP, Geerlings MI; SMART Study Group. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: the SMART-MR study. *Ann Neurol*. 2012 Jun;71(6):825-33. doi: 10.1002/ana.23554. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22447734.
- ³⁴ Iadecola, Costantino, and Robin L Davisson. "Hypertension and cerebrovascular dysfunction." *Cell metabolism* vol. 7,6 (2008): 476-84. doi:10.1016/j.cmet.2008.03.010
- ³⁵ Iadecola, Costantino, and Maiken Nedergaard. "Glial regulation of the cerebral microvasculature." *Nature neuroscience* vol. 10,11 (2007): 1369-76. doi:10.1038/nn2003
- ³⁶ Tarasoff-Conway, J. M., Carare, R. O., Osorio, R. S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E., Axel, L., Rusinek, H., Nicholson, C., Zlokovic, B. V., Frangione, B., Blennow, K., Ménard, J., Zetterberg, H., Wisniewski, T., & de Leon, M. J. (2015). Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 11(8), 457–470. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.119>
- ³⁷ Toth, P., Tucsek, Z., Sosnowska, D., Gautam, T., Mitschelen, M., Tarantini, S., Deak, F., Koller, A., Sonntag, W. E., Csiszar, A., & Ungvari, Z. (2013). Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 33(11), 1732–1742. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.143>
- ³⁸ Toth, P., Tucsek, Z., Sosnowska, D., Gautam, T., Mitschelen, M., Tarantini, S., Deak, F., Koller, A., Sonntag, W. E., Csiszar, A., & Ungvari, Z. (2013). Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 33(11), 1732–1742. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.143>
- ³⁸ Mitchell, G. F., van Buchem, M. A., Sigurdsson, S., Gotal, J. D., Jonsdottir, M. K., Kjartansson, Ó., Garcia, M., Aspelund, T., Harris, T. B., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2011). Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain : a journal of neurology*, 134(Pt 11), 3398–3407. <https://doi.org/10.1093/brain/awr253>
- ³⁹ Glodzik, L., Rusinek, H., Pirraglia, E., McHugh, P., Tsui, W., Williams, S., Cummings, M., Li, Y., Rich, K., Randall, C., Mosconi, L., Osorio, R., Murray, J., Zetterberg, H., Blennow, K., & de Leon, M. (2014). Blood pressure decrease correlates with tau pathology and memory decline in hypertensive elderly. *Neurobiology of aging*, 35(1), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.011>

- ⁴⁰ Tarantini, Stefano et al. “Insulin-like growth factor 1 deficiency exacerbates hypertension-induced cerebral microhemorrhages in mice, mimicking the aging phenotype.” *Aging cell* vol. 16,3 (2017): 469-479. doi:10.1111/accel.12583
- ⁴¹ Hollander, W., Prusty, S., Kemper, T., Rosene, D.L., Moss, M.B. “The effects of hypertension on cerebral atherosclerosis in the cynomolgus monkey.” *Stroke* vol. 24,8 (1993): 1218-26; discussion 1226-7. doi:10.1161/01.str.24.8.1218
- ⁴² Hu, X., De Silva, T. M., Chen, J., & Faraci, F. M. (2017). Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circulation research*, 120(3), 449–471. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308427>
- ⁴³ Chan, Siu-Lung, and Gary L Baumbach. “Deficiency of Nox2 prevents angiotensin II-induced inward remodeling in cerebral arterioles.” *Frontiers in physiology* vol. 4 133. 26 Jun. 2013, doi:10.3389/fphys.2013.00133
- ⁴⁴ Jefferson, A. L., Cambroner, F. E., Liu, D., Moore, E. E., Neal, J. E., Terry, J. G., Nair, S., Pechman, K. R., Rane, S., Davis, L. T., Gifford, K. A., Hohman, T. J., Bell, S. P., Wang, T. J., Beckman, J. A., & Carr, J. J. (2018). Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation*, 138(18), 1951–1962. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032410>
- ⁴⁵ Hajdu MA, Heistad DD, Siems JE, Baumbach GL. Effects of aging on mechanics and composition of cerebral arterioles in rats. *Circ Res*. 1990 Jun;66(6):1747-54. doi: 10.1161/01.res.66.6.1747. PMID: 2344672.
- ⁴⁶ Brown, R., Benveniste, H., Black, S. E., Charpak, S., Dichgans, M., Joutel, A., Nedergaard, M., Smith, K. J., Zlokovic, B. V., & Wardlaw, J. M. (2018). Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovascular research*, 114(11), 1462–1473. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy113>
- ⁴⁷ Shindo, A., Ishikawa, H., Li, Y., Niwa, A., & Tomimoto, H. (2020). Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 109. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00109>
- ⁴⁸ Ma, Qiang. “Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity.” *Annual review of pharmacology and toxicology* vol. 53 (2013): 401-26. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320
- ⁴⁹ Zsolt Springo, Stefano Tarantini, Peter Toth, Zsuzsanna Tucsek, Akos Koller, William E. Sonntag, Anna Csiszar, Zoltan Ungvari, Aging Exacerbates Pressure-Induced Mitochondrial Oxidative Stress in Mouse Cerebral Arteries, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 70, Issue 11, November 2015, Pages 1355–1359, <https://doi.org/10.1093/gerona/glu244>
- ⁵⁰ Park, L., Anrather, J., Girouard, H., Zhou, P., & Iadecola, C. (2007). Nox2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(12), 1908–1918. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600491>
- ⁵¹ Ungvari, Z., Bailey-Downs, L., Sosnowska, D., Gautam, T., Koncz, P., Losonczy, G., Ballabh, P., de Cabo, R., Sonntag, W. E., & Csiszar, A. (2011). Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 301(2), H363–H372. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01134.2010>
- ⁵² Ya, B. L., Liu, Q., Li, H. F., Cheng, H. J., Yu, T., Chen, L., Wang, Y., Yuan, L. L., Li, W. J., Liu, W. Y., & Bai, B. (2018). Uric Acid Protects against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative Stress via Activating Nrf2 and Regulating Neurotrophic Factor Expression. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 6069150. <https://doi.org/10.1155/2018/6069150>
- ⁵³ Toth, P., Tarantini, S., Tucsek, Z., Ashpole, N. M., Sosnowska, D., Gautam, T., Ballabh, P., Koller, A., Sonntag, W. E., Csiszar, A., & Ungvari, Z. (2014). Resveratrol treatment rescues neurovascular coupling in aged mice: role of improved cerebrovascular endothelial function and downregulation of NADPH oxidase. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 306(3), H299–H308. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00744.2013>
- ⁵⁴ Wei, Y., Lu, M., Mei, M., Wang, H., Han, Z., Chen, M., Yao, H., Song, N., Ding, X., Ding, J., Xiao, M., & Hu, G. (2020). Pyridoxine induces glutathione synthesis via PKM2-mediated Nrf2 transactivation and confers neuroprotection. *Nature communications*, 11(1), 941. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14788-x>
- ⁵⁵ Guo, M., Lu, H., Qin, J., Qu, S., Wang, W., Guo, Y., Liao, W., Song, M., Chen, J., & Wang, Y. (2019). Biochanin A Provides Neuroprotection Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Nrf2-Mediated Inhibition of Oxidative Stress and Inflammation Signaling Pathway in Rats. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 8975–8983. <https://doi.org/10.12659/MSM.918665>
- ⁵⁶ Hu, S., Wu, Y., Zhao, B., Hu, H., Zhu, B., Sun, Z., Li, P., & Du, S. (2018). Panax notoginseng Saponins Protect Cerebral Microvascular Endothelial Cells against Oxygen-Glucose Deprivation/Reperfusion-Induced Barrier Dysfunction via Activation of PI3K/Akt/Nrf2 Antioxidant Signaling Pathway. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(11), 2781. <https://doi.org/10.3390/molecules23112781>
- ⁵⁷ Liu, Q., Jin, Z., Xu, Z., Yang, H., Li, L., Li, G., Li, F., Gu, S., Zong, S., Zhou, J., Cao, L., Wang, Z., & Xiao, W. (2019). Antioxidant effects of ginkgolides and bilobalide against cerebral ischemia injury by activating the Akt/Nrf2 pathway in vitro and in vivo. *Cell stress & chaperones*, 24(2), 441–452. <https://doi.org/10.1007/s12192-019-00977-1>
- ⁵⁸ Uruno, A., Matsumaru, D., Ryoke, R., Saito, R., Kadoguchi, S., Saigusa, D., Saito, T., Saido, T. C., Kawashima, R., & Yamamoto, M. (2020). Nrf2 Suppresses Oxidative Stress and Inflammation in App Knock-In Alzheimer's Disease Model Mice. *Molecular and cellular biology*, 40(6), e00467-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00467-19>
- ⁵⁹ Toth, P., Tarantini, S., Csiszar, A., & Ungvari, Z. (2017). Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 312(1), H1–H20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>

- ⁶⁰ Toth, P., Tarantini, S., Csiszar, A., & Ungvari, Z. (2017). Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 312(1), H1–H20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>
- ⁶⁰ Di Marco, L. Y., Venneri, A., Farkas, E., Evans, P. C., Marzo, A., & Frangi, A. F. (2015). Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease--A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiology of disease*, 82, 593–606. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.08.014>
- ⁶¹ Rosenberg, G. A., Wallin, A., Wardlaw, J. M., Markus, H. S., Montaner, J., Wolfson, L., Iadecola, C., Zlokovic, B. V., Joutel, A., Dichgans, M., Dering, M., Schmidt, R., Korczyn, A. D., Grinberg, L. T., Chui, H. C., & Hachinski, V. (2016). Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(1), 6–25. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.172>
- ⁶² Jorgensen, D. R., Shaaban, C. E., Wiley, C. A., Gianaros, P. J., Mettenburg, J., & Rosano, C. (2018). A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 314(6), H1117–H1136. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00535.2017>
- ⁶³ Jorgensen, D. R., Shaaban, C. E., Wiley, C. A., Gianaros, P. J., Mettenburg, J., & Rosano, C. (2018). A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 314(6), H1117–H1136. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00535.2017>
- ⁶³ Alber, J., Alladi, S., Bae, H. J., Barton, D. A., Beckett, L. A., Bell, J. M., Berman, S. E., Biessels, G. J., Black, S. E., Bos, I., Bowman, G. L., Brai, E., Brickman, A. M., Callahan, B. L., Corriveau, R. A., Fossati, S., Gottesman, R. F., Gustafson, D. R., Hachinski, V., Hayden, K. M., ... Hainsworth, A. H. (2019). White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 5, 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.001>
- ⁶⁴ Raoul P. Kloppenborg, Paul J. Nederkoorn, Mirjam I. Geerlings, Esther van den Berg Neurology- „Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition,A meta-analysis“ Jun 2014, 82 (23) 2127-2138; DOI: 10.1212/WNL.0000000000000505
- ⁶⁵ de Leeuw, F-E., groot, J.C., Oudkerk, M., Wittman, J.C.M., Hofman, A., Gijn, J., Breteler, M.M.B., “Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study.” *Brain : a journal of neurology* vol. 125, Pt 4 (2002): 765-72. doi:10.1093/brain/awf077
- ⁶⁶ Dufouil, C., Chalmers, J., Coskun, O., Besançon, V., Bousser, M. G., Guillon, P., MacMahon, S., Mazoyer, B., Neal, B., Woodward, M., Tzourio-Mazoyer, N., Tzourio, C., & PROGRESS MRI Substudy Investigators (2005). Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*, 112(11), 1644–1650. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163>
- ⁶⁷ Vermeer, S. E., Longstreth, W. T., Jr, & Koudstaal, P. J. (2007). Silent brain infarcts: a systematic review. *The Lancet. Neurology*, 6(7), 611–619. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9)
- ⁶⁸ Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England journal of medicine*, 348(13), 1215–1222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022066>
- ⁶⁹ Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England journal of medicine*, 348(13), 1215–1222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022066>
- ⁶⁹ Ungvari, Z., Tarantini, S., Kirkpatrick, A. C., Csiszar, A., & Prodan, C. I. (2017). Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 312(6), H1128–H1143. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00780.2016>
- ⁷⁰ Waldstein, S. R., Giggey, P. P., Thayer, J. F., & Zonderman, A. B. (2005). Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 45(3), 374–379. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74>
- ⁷¹ Richmond, R., Law, J., & Kay-Lambkin, F. (2011). Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *American journal of hypertension*, 24(3), 299–303. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.236>
- ⁷² Watase, Hiroko et al. “Carotid Artery Remodeling Is Segment Specific: An In Vivo Study by Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging.” *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* vol. 38,4 (2018): 927-934. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310296
- ⁷³ Ott, A., Breteler, M. M., van Harskamp, F., Claus, J. J., van der Cammen, T. J., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. *The Rotterdam study. BMJ (Clinical research ed.)*, 310(6985), 970–973. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6985.970>

- ⁷⁴ Morris, M. C., Evans, D. A., Tangney, C. C., Bienias, J. L., & Wilson, R. S. (2006). Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*, 67(8), 1370–1376. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000240224.38978.d8>
- ⁷⁵ Dominguez, L. J., & Barbagallo, M. (2018). Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 89(2), 276–290. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i2.7401>
- ⁷⁶ Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2009). Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 16(1), 85–91. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0920>
- ⁷⁷ Santos, C., Lunet, N., Azevedo, A., de Mendonça, A., Ritchie, K., & Barros, H. (2010). Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: a cohort study from Portugal. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 20 Suppl 1, S175–S185. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091303>
- ⁷⁸ Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1189–1196. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>
- ⁷⁹ Singh, B., Parsaik, A. K., Mielke, M. M., Erwin, P. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Roberts, R. O. (2014). Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 39(2), 271–282. <https://doi.org/10.3233/JAD-130830>
- ⁸⁰ Boraxbekk, C. J., Stomby, A., Ryberg, M., Lindahl, B., Larsson, C., Nyberg, L., & Olsson, T. (2015). Diet-Induced Weight Loss Alters Functional Brain Responses during an Episodic Memory Task. *Obesity facts*, 8(4), 261–272. <https://doi.org/10.1159/000437157>
- ⁸¹ Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences*, 30(9), 464–472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
- ⁸² Pahor, M., Guralnik, J. M., Anton, S. D., Ambrosius, W. T., Blair, S. N., Church, T. S., Espeland, M. A., Fielding, R. A., Gill, T. M., Glynn, N. W., Groessl, E. J., King, A. C., Kritchevsky, S. B., Manini, T. M., McDermott, M. M., Miller, M. E., Newman, A. B., & Williamson, J. D. (2020). Impact and Lessons From the Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) Clinical Trials of Physical Activity to Prevent Mobility Disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(4), 872–881. <https://doi.org/10.1111/jgs.16365>
- ⁸³ Liu-Ambrose, T., Best, J. R., Davis, J. C., Eng, J. J., Lee, P. E., Jacova, C., Boyd, L. A., Brasher, P. M., Munkacsy, M., Cheung, W., & Hsiung, G. R. (2016). Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*, 87(20), 2082–2090. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003332>
- ⁸⁴ Sturman, M. T., Morris, M. C., Mendes de Leon, C. F., Bienias, J. L., Wilson, R. S., & Evans, D. A. (2005). Physical activity, cognitive activity, and cognitive decline in a biracial community population. *Archives of neurology*, 62(11), 1750–1754. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.11.1750>
- ⁸⁵ Montagne, A., Nation, D. A., Sagare, A. P., Barisano, G., Sweeney, M. D., Chakhoyan, A., Pachicano, M., Joe, E., Nelson, A. R., D'Orazio, L. M., Buennagel, D. P., Harrington, M. G., Benzinger, T., Fagan, A. M., Ringman, J. M., Schneider, L. S., Morris, J. C., Reiman, E. M., Caselli, R. J., Chui, H. C., ... Zlokovic, B. V. (2020). APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*, 581(7806), 71–76. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>
- ⁸⁶ Andrews, S., Das, D., Anstey, K. J., & Easteal, S. (2015). Interactive effect of APOE genotype and blood pressure on cognitive decline: the PATH through life study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 44(4), 1087–1098. <https://doi.org/10.3233/JAD-140630>
- ⁸⁷ Kim, K. W., Youn, J. C., Han, M. K., Paik, N. J., Lee, T. J., Park, J. H., Lee, S. B., Choo, I. H., Lee, D. Y., Jhoo, J. H., & Woo, J. I. (2008). Lack of association between apolipoprotein E polymorphism and vascular dementia in Koreans. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 21(1), 12–17. <https://doi.org/10.1177/0891988707311028>
- ⁸⁸ Klages, J. D., Fisk, J. D., & Rockwood, K. (2005). APOE genotype, vascular risk factors, memory test performance and the five-year risk of vascular cognitive impairment or Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 20(5), 292–297. <https://doi.org/10.1159/000088317>
- ⁸⁹ Rehm, J., Hasan, O., Black, S., Shield, K., "Alcohol use and dementia: a systematic scoping review." *Alzheimer's research & therapy* vol. 11,1 1. 5 Jan. 2019, doi:10.1186/s13195-018-0453-0
- ⁹⁰ Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., & Wolf, P. A. (1999). Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *American journal of epidemiology*, 150(6), 580–589. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010056>
- ⁹¹ Ganguli, M., Vander Bilt, J., Saxton, J. A., Shen, C., & Dodge, H. H. (2005). Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology*, 65(8), 1210–1217. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180520.35181.24>
- ⁹² Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American journal of epidemiology*, 166(4), 367–378. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm116>
- ⁹³ Wolf, Philip A et al. "Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study." *Current Alzheimer research* vol. 4,2 (2007): 111-6. doi:10.2174/156720507780362263

- ⁹⁴ Kerwin, Diana R et al. "The cross-sectional relationship between body mass index, waist-hip ratio, and cognitive performance in postmenopausal women enrolled in the Women's Health Initiative." *Journal of the American Geriatrics Society* vol. 58,8 (2010): 1427-32. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02969.x
- ⁹⁵ Elias, M. F., Sullivan, L. M., Elias, P. K., Vasani, R. S., D'Agostino, R. B., Sr, Seshadri, S., Au, R., Wolf, P. A., & Benjamin, E. J. (2006). Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 15(5), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.05.009>
- ⁹⁶ Bunch, T. J., Weiss, J. P., Crandall, B. G., May, H. T., Bair, T. L., Osborn, J. S., Anderson, J. L., Muhlestein, J. B., Horne, B. D., Lappe, D. L., & Day, J. D. (2010). Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart rhythm*, 7(4), 433–437. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.004>
- ⁹⁷ Goldstein, F. C., Hajjar, I. M., Dunn, C. B., Levey, A. I., & Wharton, W. (2017). The Relationship Between Cognitive Functioning and the JNC-8 Guidelines for Hypertension in Older Adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(1), 121–126. <https://doi.org/10.1093/geronola/glw181>
- ⁹⁸ Sengupta, Prasenjit et al. "Pattern of cognitive deficits in vascular dementia." *The Indian journal of medical research* vol. 149,4 (2019): 503-507. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1336_17
- ⁹⁹ Sengupta, P., Ganguly, J., Pal, S., & Ghosal, M. (2019). Pattern of cognitive deficits in vascular dementia. *The Indian journal of medical research*, 149(4), 503–507. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1336_17
- ⁹⁹ Bowler, J. V., Eliasziw, M., Steinhuis, R., Munoz, D. G., Fry, R., Merskey, H., & Hachinski, V. C. (1997). Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Archives of neurology*, 54(6), 697–703. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550180021007>
- ¹⁰⁰ Verghese, J., Lipton, R. B., Hall, C. B., Kuslansky, G., & Katz, M. J. (2003). Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*, 61(12), 1667–1672. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000098934.18300.bc>
- ¹⁰¹ Verghese, J., Lipton, R. B., Hall, C. B., Kuslansky, G., & Katz, M. J. (2003). Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*, 61(12), 1667–1672. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000098934.18300.bc>
- ¹⁰¹ Forti, P., Pisacane, N., Rietti, E., Lucicesare, A., Olivelli, V., Mariani, E., Mecocci, P., & Ravaglia, G. (2010). Metabolic syndrome and risk of dementia in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3), 487–492. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02731.x>
- ¹⁰² Kawabe H, Azegami T, Takeda A, Kanda T, Saito I, Saruta T, Hirose H. Features of and preventive measures against hypertension in the young. *Hypertens Res*. 2019 Jul;42(7):935-948. doi: 10.1038/s41440-019-0229-3. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30894695; PMCID: PMC8075862.
- ¹⁰³ Santi, M., Simonetti, B. G., Leoni-Foglia, C. F., Bianchetti, M. G., & Simonetti, G. D. (2015). Arterial hypertension in children. *Current opinion in cardiology*, 30(4), 403–410. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000191>
- ¹⁰⁴ Lande, M. B., Kupferman, J. C., & Adams, H. R. (2012). Neurocognitive alterations in hypertensive children and adolescents. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 14(6), 353–359. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00661.x>
- ¹⁰⁵ Lande, M. B., & Kupferman, J. C. (2019). Blood Pressure and Cognitive Function in Children and Adolescents. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 73(3), 532–540. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11686>
- ¹⁰⁶ Elias, M. F., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Cobb, J., & White, L. R. (1993). Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *American journal of epidemiology*, 138(6), 353–364. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116868>
- ¹⁰⁷ Dregan, A., Stewart, R., & Gulliford, M. C. (2013). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age and ageing*, 42(3), 338–345. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs166>
- ¹⁰⁸ Knopman, D., Boland, L. L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., McGovern, P., Folsom, A. R., & Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 56(1), 42–48. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.42>
- ¹⁰⁹ Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995;310(6985):970-973. doi:10.1136/bmj.310.6985.970
- ¹¹⁰ Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevarsson O, Wittman J, C, M, Lernfelt B, van Harskamp F, Hofman A, Breteler M, M, B: Blood Pressure and Risk of Dementia: Results from the Rotterdam Study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:33-39. doi: 10.1159/000051233
- ¹¹¹ Stewart, Robert et al. "Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study." *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* vol. 54,2 (2009): 233-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.128744

- ¹¹² Forette, F., Seux, M. L., Staessen, J. A., Thijs, L., Birkenhäger, W. H., Babarskiene, M. R., Babeanu, S., Bossini, A., Gil-Extremiera, B., Girerd, X., Laks, T., Lilov, E., Moissejev, V., Tuomilehto, J., Vanhanen, H., Webster, J., Yodfat, Y., & Fagard, R. (1998). Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* (London, England), 352(9137), 1347–1351. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)03086-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)03086-4)
- ¹¹³ Peters, R., Beckett, N., Forette, F., Tuomilehto, J., Clarke, R., Ritchie, C., Waldman, A., Walton, I., Poulter, R., Ma, S., Comsa, M., Burch, L., Fletcher, A., Bulpitt, C., & HYVET investigators (2008). 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. *The Lancet. Neurology*, 7(8), 683–689. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70143-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70143-1)
- ¹¹⁴ SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson, J. D., Pajewski, N. M., Auchus, A. P., Bryan, R. N., Chelune, G., Cheung, A. K., Cleveland, M. L., Coker, L. H., Crowe, M. G., Cushman, W. C., Cutler, J. A., Davatzikos, C., Desiderio, L., Erus, G., Fine, L. J., Gaussoin, S. A., Harris, D., Hsieh, M. K., Johnson, K. C., ... Wright, C. B. (2019). Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(6), 553–561. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>
- ¹¹⁵ Gottesman, R. F., Schneider, A. L., Albert, M., Alonso, A., Bandeen-Roche, K., Coker, L., Coresh, J., Knopman, D., Power, M. C., Rawlings, A., Sharrett, A. R., Wruck, L. M., & Mosley, T. H. (2014). Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA neurology*, 71(10), 1218–1227. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1646>
- ¹¹⁶ Peila, R., White, L. R., Masaki, K., Petrovitch, H., & Launer, L. J. (2006). Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*, 37(5), 1165–1170. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217653.01615.93>
- ¹¹⁷ Haag, M. D., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Breteler, M. M., & Stricker, B. H. (2009). Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study. *Neurology*, 72(20), 1727–1734. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f>
- ¹¹⁸ Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S., Prodan, C. I., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2021). Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature reviews. Nephrology*, 17(10), 639–654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>
- ¹¹⁹ Zhuang, S., Wang, H. F., Wang, X., Li, J., & Xing, C. M. (2016). The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 33, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.02.036>
- ¹²⁰ Hachinski, V., Einhäupl, K., Ganten, D., Alladi, S., Brayne, C., Stephan, B., Sweeney, M. D., Zlokovic, B., Iturria-Medina, Y., Iadecola, C., Nishimura, N., Schaffer, C. B., Whitehead, S. N., Black, S. E., Østergaard, L., Wardlaw, J., Greenberg, S., Friberg, L., Norrving, B., Rowe, B., ... Khachaturian, Z. S. (2019). Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 15(7), 961–984. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.001>
- ¹²¹ Sun, Miao-Kun. "Potential Therapeutics for Vascular Cognitive Impairment and Dementia." *Current neuropharmacology* vol. 16,7 (2018): 1036-1044. doi:10.2174/1570159X15666171016164734
- ¹²² Sun, M. K., Hongpaisan, J., & Alkon, D. L. (2009). Postischemic PKC activation rescues retrograde and anterograde long-term memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(34), 14676–14680. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907842106>
- ¹²³ Nelson, T. J., Sun, M. K., Lim, C., Sen, A., Khan, T., Chirila, F. V., & Alkon, D. L. (2017). Bryostatins Effects on Cognitive Function and PKCε in Alzheimer's Disease Phase IIa and Expanded Access Trials. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 58(2), 521–535. <https://doi.org/10.3233/JAD-170161>
- ¹²⁴ Fioravanti, Mario, and Ann E Buckley. "Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment." *Clinical interventions in aging* vol. 1,3 (2006): 247-51. doi:10.2147/ciia.2006.1.3.247
- ¹²⁵ Bruce, S. E., Werner, K. B., Preston, B. F., & Baker, L. M. (2014). Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. *International journal of food sciences and nutrition*, 65(8), 1003–1007. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.940286>
- ¹²⁶ André, S., Heinrich, S., Kayser, F., Menzler, K., Kesselring, J., Khader, P. H., Lefaucheur, J. P., & Mylius, V. (2016). At-home tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex improves visual short-term memory in mild vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*, 369, 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.065>
- ¹²⁷ Kiss, T., Balasubramanian, P., Valcarcel-Ares, M. N., Tarantini, S., Yabluchanskiy, A., Csipo, T., Lipecz, A., Reglodi, D., Zhang, X. A., Bari, F., Farkas, E., Csiszar, A., & Ungvari, Z. (2019). Nicotinamide mononucleotide (NMN) treatment attenuates oxidative stress and rescues angiogenic capacity in aged cerebrovascular endothelial cells: a potential mechanism for the prevention of vascular cognitive impairment. *GeroScience*, 41(5), 619–630. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00074-2>

128 Kooi, Elisabeth M W, and Anne E Richter. "Cerebral Autoregulation in Sick Infants: Current Insights." *Clinics in perinatology* vol. 47,3 (2020): 449-467. doi:10.1016/j.clp.2020.05.003

129 Elali, Ayman & Thériault, Peter & Rivest, Serge. (2014). The Role of Pericytes in Neurovascular Unit Remodeling in Brain Disorders. *International journal of molecular sciences*. 15. 6453-74. 10.3390/ijms15046453.

130 Sierra, Cristina. "Hypertension and the Risk of Dementia." *Frontiers in cardiovascular medicine* vol. 7 5. 31 Jan. 2020, doi:10.3389/fcvm.2020.00005