

Fatores de risco cardiovascular, declínio cognitivo e alterações cerebrais detectadas através de técnicas de neuroimagem

Cognitive decline, cardiovascular risk factors, and neuroimaging abnormalities

TÂNIA CORRÊA DE TOLEDO
FERRAZ ALVES¹

MAURICIO WAJNGARTEN²

GERALDO BUSATTO FILHO³

Resumo

Diversos estudos têm demonstrado associação entre fatores de risco cardiovascular e desenvolvimento de declínio cognitivo. Também há evidências do aumento das taxas de morbimortalidade em pacientes com doenças cardiovasculares e déficit cognitivo. Dentre os fatores de risco cardiovascular, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca apresentaram forte associação com a presença de déficit cognitivo, entretanto os mecanismos cerebrais subjacentes não foram totalmente esclarecidos. Nos pacientes cardiopatas, o prejuízo cognitivo se dá principalmente nos aspectos de memória (fixação e aprendizado) e processamento das informações. Nesse artigo, revisa-se os achados de neuroimagem observados em amostras de pacientes com fatores de risco cardiovascular com declínio cognitivo, incluindo achados regionais de anormalidades volumétricas, hiperintensidade de substância branca, acidentes vasculares silenciosos, infartos lacunares e déficits funcionais na perfusão cerebral global (associada à redução do débito cardíaco) e perfusão cerebral regional. Discute-se, também, as implicações destes achados para a fisiopatologia do declínio cognitivo e suas aplicações clínicas. Finalmente, aborda-se o potencial de utilização de novas técnicas de imagem em estudos futuros na avaliação das alterações estruturais e funcionais associadas a fatores de riscos vasculares em amostras de base populacional.

Recebido: 05/03/2005 - Aceito: 17/04/2005

1 Doutora em Ciências pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

2 Professor Livre Docente em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Diretor da Unidade de Cardiogeriatrics do Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP.

3 Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) do Hospital das Clínicas e Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Correspondência: Tânia C. T. Ferraz Alves. Centro de Medicina Nuclear – LIM21, Rua Ovídio de Campos, 785 – 3º andar – Fone: (11) 3069-8132; e-mail: ferrazalves@aol.com

Palavras chave: Cognição, neuroimagem, fatores de risco cardiovasculares, demência, fisiopatologia.

Abstract

Several research studies have shown associations between cardiovascular risk factors and the development of cognitive decline. There is also evidence of an increased rate of morbidity and mortality in subjects with cardiovascular diseases with concomitant cognitive decline. Congestive heart failure and hypertension, among all cardiovascular risk factors, have shown a strong relationship with the presence of cognitive deficits, but the brain mechanisms underlying such association have not yet been clarified. The cognitive decline associated with cardiac diseases is characterized mainly by impairments of memory (learning and fixation), attention and information processing. In this article, we review neuroimaging abnormalities that may be found in samples of subjects presenting with cardiovascular risk factors and cognitive decline, including regional brain volumetric changes, white matter hyperintensities, silent brain infarcts, lacunars infarcts, and functional deficits in global blood flow (associated to reduced cardiac output) or regional cerebral blood flow. We discuss the implications of these findings to the knowledge about the pathophysiology of cognitive deficits associated with cardiovascular risk factors, as well as their potential clinical applications. Finally, we discuss the potential use of novel imaging technologies in future studies evaluating abnormalities in brain structure and function related to cardiovascular risk factors, in large samples of elderly patients.

Key words: Cognition, neuroimaging, cardiovascular risk factors, dementia, pathophysiology.

Introdução

Sabe-se de longa data que, em populações idosas, fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), tabagismo e dislipidemia, aumentam a incidência tanto das doenças cardíacas, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), além de influenciar no surgimento de alterações cerebrovasculares, tais como aterosclerose, infartos lacunares, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e diminuem a sobrevivência dessa população. Em anos recentes, tem começado a ficar clara também a associação entre fatores de risco cardiovascular e distúrbios do desempenho cognitivo (Farmer et al., 1990; Elias et al., 2003).

O declínio cognitivo é sintoma muito freqüente no atendimento de pacientes idosos, ocorrendo em cerca de 10% da população acima dos 65 anos de idade (Zuccala et al., 2003). As formas mais graves de declínio cognitivo são a doença de Alzheimer (DA) e a demência por multi-infartos (DMI). Além disso, o termo transtorno cognitivo leve (TCL) diz respeito à condição clínica intermediária entre o envelhecimento normal e a demência, na qual o paciente apresenta prejuízo cognitivo maior do que o

esperado para a respectiva faixa etária, mas de magnitude insuficiente para se firmar diagnóstico de quadro demencial (Petersen, 2003).

Neste artigo, discute-se a relação entre os quadros de declínio cognitivo não-demenciais e os fatores de risco cardiovascular, com ênfase nos possíveis mecanismos subjacentes a esta associação, particularmente a partir de achados recentes de pesquisas em neuroimagem.

Freqüência e características clínicas

Dentre as possíveis associações entre as formas não-demenciais de declínio cognitivo e fatores de risco cardiovascular, a associação com doenças cardíacas tem sido uma das mais estudadas. O declínio cognitivo no paciente cardiopata é observado em cerca de 25% de casos avaliados após internações hospitalares (Zuccala et al., 2003), sendo associado à gravidade da própria doença cardíaca (Almeida e Flicker, 2001). Tais déficits estão associados ao maior comprometimento da qualidade de vida, piora do prognóstico e aumento de taxas de morbimortalidade (Zuccala et al., 2003).

Entre os diversos aspectos neuropsicológicos, que podem se mostrar alterados em pacientes com ICC,

destacam-se os prejuízos de memória, processamento das informações e velocidade de resposta (Harrington et al., 2000; Almeida e Flicker, 2001; Andre-Petersson et al., 2001; Asimakopoulou et al., 2002; Bennett et al., 2003; Antonelli Incalzi et al., 2003). A partir da classificação da gravidade de ICC de acordo com os critérios da New York Heart Association (NYHA), o comprometimento da memória, em especial de fixação e aprendizado (Harrington et al., 2000), nos pacientes com ICC nas classes funcionais (CF) I, II e III da NYHA vem sendo apontado consistentemente na literatura (Deary et al., 1991; Grubb et al., 2000; Glynn et al., 2002; Elias et al., 2003; Bennett e Sauve, 2003; Antonelli Incalzi et al., 2003). No caso de pacientes com ICC-grave (CF IV - NYHA), o prejuízo da cognição é mais intenso e global, incluindo déficits atencionais (Almeida e Flicker, 2001; Almeida e Tamai, 2001). Tem sido também demonstrado que o declínio cognitivo em pacientes com ICC CF IV, descompensada, é passível de melhora com o tratamento da própria ICC (Almeida e Tamai, 2001).

Um segundo aspecto da ICC é sua associação com sintomas depressivos (Thomas et al., 2003), que também podem contribuir para o declínio cognitivo (Kennedy et al., 1987; Milwain e Nagy, 2005), incapacitação física (van Gool et al., 2005) e piora do prognóstico do indivíduo idoso (Freedland et al., 2003). A participação de fatores de risco cardiovascular no desenvolvimento de depressão vem sendo apontada consistentemente na literatura, e alguns autores têm proposto um modelo de “depressão vascular”, enfatizando o comprometimento de conexões fronto-estriatais relevantes para a regulação do humor (Krishnan, 2000; Baldwin e O'Brien, 2002; Krishnan, 2002). Os achados que dão suporte ao comprometimento vascular nos quadros depressivos de início tardio são: associação entre depressão e fatores de risco cardiovascular (HAS, DM e doença coronariana) (Krishnan et al., 1997); aumento da frequência de depressão pós-AVC (Baldwin e O'Brien, 2002); presença de AVCs silenciosos e sinais de hiperintensidades de substância branca (HSB) nos exames de ressonância magnética (RM) de crânio (Coffey et al., 1989; Almeida e Flicker, 2001); ausência de histórico familiar de quadros depressivos (Miller et al., 2002).

Há também evidências sugestivas de associação direta entre HAS e presença de declínio cognitivo, na ausência de AVCs ou ICC-grave não estabilizada (Havlik et al., 2002). Verificou-se a associação de declínio cognitivo em pacientes hipertensos com doença cardiovascular em comparação a indivíduos saudáveis sem hipertensão em seguimento de dez anos (Elias, 1998). Na mesma direção, um estudo prospectivo, participante do Longitudinal Population Study of 70-year-olds in Goteborg, Sweden, avaliou 382 indivíduos de 70 a 85 anos, verificou a associação dos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos com o aparecimento de quadro demencial (Skoog et al., 1996).

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que indivíduos com HAS apresentam pior performance em testes neuropsicológicos que avaliam funções como memória, atenção, orientação e funções executivas (Guo et al., 1999). Indivíduos hipertensos apresentam pior performance em testes neuropsicológicos que avaliam funções tais como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Bertolucci et al., 1994), Módulo Cognitivo do Cambridge Examination for the Elderly (CAMCOG), Digit Span e Digit Symbol (Hertzog et al., 1978; Guo et al., 1997; Heckbert et al., 1997; Guo et al., 1999; Havlik et al., 2002). No Framingham Heart Study, que envolve o seguimento mais longo até hoje, com avaliações bienais de amostra de 1.993 indivíduos baseada em uma mesma comunidade, foi reportada uma relação inversa entre níveis de pressão arterial e performance cognitiva (Farmer et al., 1990; Elias et al., 2003).

Além disso, dados de outros estudos clínicos têm sugerido que o tratamento da HAS e a utilização de medicação redutora do colesterol podem ter impacto importante sobre a melhora cognitiva em idosos (Tan et al., 2003). Os estudos Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) e Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) demonstraram que o tratamento adequado da HAS, através de diuréticos ou bloqueadores dos canais de cálcio, reduzem os eventos cardíacos e a ocorrência de AVC. Análises posteriores do Syst-Eur têm sugerido que essas medicações possam ter algum efeito nos estágios iniciais de quadros demenciais (Weber, 2003). Porém, esse dado ainda é controverso, visto que o estudo SHEP não comprovou melhora da função cognitiva após tratamento da hipertensão. Entretanto, os próprios autores relatam que tal fato pode ter sido devido à escolha da medicação antihipertensiva e drop-outs durante o tratamento (DiBari et al., 1999; DiBari et al., 2002).

Na mesma direção, o Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) (Lithell et al., 2003) também não observou diferença no declínio cognitivo em seguimento de cinco anos. Entretanto, ao correlacionar os dados cognitivos e de qualidade de vida, os autores verificaram uma associação positiva entre escores do MEEM (Bertolucci et al., 1994) e escalas de qualidade de vida (Degl'Innocenti et al., 2002). Apesar dos dados contraditórios quanto à melhora da função cognitiva após o tratamento da HAS, os diferentes estudos clínicos concordam quanto ao impacto da melhora nas avaliações de qualidade de vida dos pacientes hipertensos com as diferentes medicações (Gorkin et al., 1993; Degl'Innocenti et al., 2002; Weber, 2003).

Fisiopatologia

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar os mecanismos subjacentes ao declínio cognitivo associado a fatores de risco cardiovascular, mas a fisiopa-

tologia destas alterações cognitivas ainda não está completamente clarificada.

Os fatores de risco cardiovascular constituem elementos de risco para AVCs silenciosos e lesões vasculares em substância branca cerebral, cuja localização poderia contribuir para o aparecimento de déficits cognitivos (Zuccala et al., 2001). Outro aspecto seria a presença de fibrilação atrial, que é freqüente na população idosa, e está associada ao desenvolvimento de quadros de DA e DMI (Ferro e Madureira, 2002). Adicionalmente, a presença de estreitamento do território carotídeo-basilar pela aterosclerose poderia levar à redução do suprimento de oxigênio e nutrientes ao cérebro, facilitando a deterioração cognitiva nos pacientes com doenças cardiovasculares (Bennett et al., 1997). Esta última possibilidade é consistente com os resultados de experimentos em animais envolvendo a oclusão de artérias responsáveis pelo suprimento sanguíneo do cérebro, que resultam em déficits de memória, associados a alterações sinápticas, de síntese protéica, energia metabólica e microvasculares em regiões cerebrais particularmente susceptíveis, tais como o hipocampo (de la Torre, 2000).

Em relação à HAS, alguns autores sugerem que a elevação da pressão arterial sistólica (PAS) entre a terceira e quarta década de vida possa estar associada à presença de demência mais tardiamente devido à ação direta sobre a microcirculação, resultando em isquemia (Havlik, 1997; Kario et al., 2004; Lithell et al., 2004). Além disso, a presença de HAS associada à hipotensão postural foi correlacionada à maior prevalência de infartos lacunares e AVCs silenciosos (Eguchi et al., 2004).

Além dos fatores acima, deve-se ressaltar que a ICC é associada a alterações da agregação plaquetária, com aumento dos níveis de trombina e um estado de hipercoagulabilidade, que também poderiam ser relacionados a infartos lacunares e lesões isquêmicas (Pulicino e Hart, 2001; Taylor e Stott., 2002).

Por fim, uma área de pesquisa que tem despertado interesse na investigação dos déficits cognitivos associados a fatores de risco cardiovascular é a de estudos utilizando técnicas de neuroimagem. Os achados científicos nesta área são discutidos separadamente nos itens a seguir.

Neuroimagem e demências

A aplicação de técnicas de neuroimagem tem possibilitado investigar a presença de alterações cerebrais in vivo em amostras de portadores de transtornos neuropsiquiátricos comparados a grupos controle de voluntários saudáveis pareados para variáveis demográficas, com qualidade crescente de sensibilidade e resolução anatômica (Hsu et al., 2001). Técnicas como a tomografia computadorizada (TC) e a RM fornecem dados sobre a anatomia estrutural do cérebro, permitindo a

detecção de lesões circunscritas ou difusas, ou a avaliação quantitativa do volume de diferentes estruturas cerebrais. Já os métodos de neuroimagem funcional como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), a tomografia por emissão de fóton único (SPECT), e a RM funcional (RMf), avaliam processos metabólicos e bioquímicos no cérebro (Camargo, 2001).

Os transtornos cognitivos mais estudados com técnicas de neuroimagem até hoje têm sido as síndromes demenciais (Zakzanis et al., 2003). Em concordância com a topografia das alterações neuropatológicas degenerativas na DA, que se iniciam de forma localizada no hipocampo e em outras áreas temporais mediais, estudos de RM estrutural detectam a presença de diminuições volumétricas proeminentes desta região cerebral em pacientes com DA vivos, já nos estágios iniciais da doença (Cabeza e Nyberg, 2000). Em estágios mais avançados da DA, achados de atrofia cortical são identificáveis também em áreas neocorticais, sobretudo nos lobos temporal, parietal e frontal (Zakzanis et al., 2003).

Já na DMI, achados de atrofia hipocampal também têm sido identificados em avaliações de RM estrutural, além dos padrões mais característicos de microinfartos corticais de localização circunscrita ou difusa (Vermeer et al., 2003). Além disso, são observados com freqüência em quadros de demências vasculares sinais de HSB em imagens T2 ou FLAIR (Bardac et al., 1986). Essas lesões, também denominadas de leucarioses, comprometem 70% dos pacientes com demência vascular, e menos de 4% dos idosos normais (Bardac et al., 1986; Cabeza e Nyberg, 2000; Zakzanis et al., 2003). Estudos recentes sugerem que alterações de HSB podem surgir também em associação com o diagnóstico de DA (Cabeza e Nyberg, 2000; Zakzanis et al., 2003).

No campo dos estudos de neuroimagem funcional, diversos estudos utilizando PET ou SPECT têm demonstrado padrão típico de hipofuncionamento cortical de repouso em pacientes portadores de DA, afetando particularmente áreas temporais e parietais (Matsuda et al., 2002; Garrido et al., 2002). Este padrão de hipometabolismo está diretamente relacionado à intensidade dos déficits de memória e atenção nestes pacientes (Matsuda et al., 2002), e difere dos sinais de hipatividade multi-focais, de localização variada, que podem surgir em quadros de DMI (Yoshikawa et al., 2003). Por fim, estudos de neuroimagem estrutural e funcional têm identificado alterações da região do hipocampo também em amostras de pacientes com TCL (Fellgiebel et al., 2004), as quais podem representar fator preditivo de evolução para demência nestes sujeitos (Jack et al., 2000).

Neuroimagem e bases neurais

A realização de estudos em populações idosas avaliando a presença de alterações cerebrais associadas

a fatores de risco vasculares pode dar contribuição relevante para o esclarecimento das bases neurais das alterações cognitivas associadas a estes fatores de risco. Os dados revisados nos itens anteriores deste artigo sugerem que as técnicas de neuroimagem poderiam identificar, em associação com declínio cognitivo, não apenas alterações vasculares grosseiras, mas também anormalidades mais sutis da estrutura e do funcionamento cerebral em regiões particularmente vulneráveis.

No campo da aplicação da RM estrutural, estudos recentes de base epidemiológica têm demonstrado associação entre a presença de HAS e diminuições volumétricas do hipocampo (Korf et al., 2004). Já na coorte de 3.734 indivíduos avaliada no Honolulu – Asia Aging Study observou-se relação entre hipertensão arterial na idade adulta e a presença de alterações neocorticais e hipocampais, semelhantes às observadas na DA (Jorm et al., 2005).

Já no campo das aplicações de neuroimagem funcional, os estudos mais numerosos de pesquisa, investigando a relação entre fatores de risco cardiovascular e alterações cerebrais, têm sido os realizados com amostras de pacientes com ICC. Estudos utilizando as técnicas de PET ou SPECT têm demonstrado a presença de achados de redução de fluxo sanguíneo cerebral (FSC) global em pacientes com ICC-grave na comparação com voluntários normais, os quais podem ser atenuados após tratamentos como transplante cardíaco (Gruhn et al., 2001). No mais recente destes estudos, Gruhn et al. (2001) compararam 12 pacientes com ICC-grave, CF III e IV da NYHA, através de SPECT com xenônio (^{133}Xe), e observaram redução importante (31%) do FSC global em pacientes com ICC CF III e IV NYHA, reversível pós-transplante cardíaco ($n = 5$). Estes achados têm dado suporte à hipótese de que a redução crônica do FSC global, secundário à diminuição do débito cardíaco, poderia ser fator crítico para o surgimento de declínio cognitivo associado à ICC (Zuccala et al., 2003).

Nos poucos estudos de neuroimagem estrutural, envolvendo amostras de pacientes com ICC, têm sido sugerida a presença de redução do volume de substância cinzenta (Woo et al., 2003) e HSB cerebral (Steffens et al., 2002) nestes sujeitos em comparação com voluntários saudáveis.

A fim de avaliar as alterações cerebrais, que podem estar diretamente relacionadas à presença de fatores de risco cardiovascular, é relevante realizar estudos de neuroimagem que excluam sujeitos com sintomas de ICC-grave, para diminuir o fator de confusão da diminuição crônica e significativa do FSC global para o cérebro. Apesar da relativa escassez destes estudos até a presente data, há achados de neuroimagem que sugerem associação significativa entre a presença de HSB e fatores de risco vasculares na população geral (Longstreth et al., 1996).

Voxel-a-voxel

Os estudos de neuroimagem estrutural e funcional revisados nos itens anteriores usaram métodos convencionais de delimitação de regiões de interesse (ROI). Tais métodos envolvem a definição de bordas anatômicas de forma relativamente arbitrária, com risco de viés do observador, e são trabalhosos, dificultando a avaliação do cérebro todo, ou ainda a mensuração de estruturas de localização mais medial e profunda no cérebro. A fim de superar as limitações destes métodos, estudos de PET, SPECT ou RM estrutural nos últimos anos têm empregado métodos automatizados, os quais permitem a realização de comparações estatísticas voxel-a-voxel entre diferentes grupos de sujeitos, sem a necessidade da seleção a priori de ROIs. Tais métodos possibilitam a avaliação de diferenças estatisticamente significativas entre grupos ao longo de todo o cérebro de forma não enviesada, e o aproveitamento de amostras maiores de sujeitos em vista da automação da metodologia (Wright et al., 1995). Um dos programas mais difundidos para esta finalidade é o Statistical Parametric Mapping (SPM; Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK). Em estudos de PET e SPECT que utilizam o SPM, as imagens de cada sujeito são conformadas a espaço estereotáxico padronizado (normalização espacial), e comparadas estatisticamente entre os grupos (voxel-a-voxel), produzindo mapas estatísticos que mostram a localização de grupamentos de voxel onde foram detectadas diferenças significativas do metabolismo de glicose de repouso ou do FSCr entre os grupos (Friston et al., 1996). Já para os dados de RM estrutural, a metodologia para análises volumétricas voxel-a-voxel foi batizada como morfometria baseada no voxel (voxel-based morphometry [VBM]) (Ashburner e Friston, 2000); nesta técnica, as imagens de RM estrutural são segmentadas automaticamente em extratos de substância cinzenta, branca e líquor e normalizadas para o espaço estereotáxico padronizado; após estas transformações, os segmentos de substância cinzenta podem ser comparados estatisticamente entre os grupos, a fim de detectar clusters de voxels nos quais há diferenças volumétricas significativas (Ashburner e Friston, 2000).

O uso de métodos de análise voxel-a-voxel tem tido impacto decisivo em avaliações de neuroimagem investigando a fisiopatologia da DA nos últimos anos. Diversos estudos de PET, usando o SPM e equipamentos de alta resolução espacial, têm não só confirmado os achados clássicos de hipoatividade em córtex temporoparietal na DA, mas também documentado, em estágios bastante iniciais da doença, achados de hipoatividade em porções de córtex temporal medial, assim como em regiões de localização mais profunda e de difícil delimitação por ROIs, como o cíngulo posterior e o pré-cúneo (Kogure et al., 2000; Matsuda et al.,

2002). Diminuições volumétricas destas mesmas regiões cerebrais (córtex temporo-límbico, cíngulo posterior e pré-cúneo) vêm sendo também identificadas em grupos de pacientes com DA em estágio precoce comparados a voluntários saudáveis, em estudos de RM estrutural que utilizam métodos de VBM; além disso, a facilidade de investigação do cérebro todo tem permitido, com o uso de VBM, identificar outros achados de atrofia de substância cinzenta em estágios mais avançados da DA, envolvendo áreas neocorticais e outras regiões não investigadas em estudos que utilizaram ROIs, como os gânglios da base e a insula (Zakzanis et al., 2003). Por fim, métodos de análise voxel-a-voxel têm sido usados em estudos de neuroimagem que detectam a presença das mesmas alterações acima em amostras de sujeitos de risco para o desenvolvimento da DA, ainda em estágios assintomáticos (Grossman et al., 2004).

No campo da investigação de alterações cerebrais associadas a fatores de risco vasculares, o uso de métodos de análise voxel-a-voxel foi até hoje bastante escasso. Em um estudo usando VBM, Woo et al. (2003) detectaram focos difusos de diminuição de substância cinzenta associados ao diagnóstico de ICC, envolvendo áreas cerebrais relacionadas ao controle autônomo e respiratório, regiões de córtex frontal e parieto-occipital, regiões límbicas e paralímbicas (ínsula, cíngulo e giro parahipocampal), gânglios da base e tálamo.

Alves et al. (2005) obtiveram achados regionais de redução de FSCr em pacientes com ICC-leve à moderada, comparados a voluntários idosos saudáveis em dois grupamentos de voxels detectados através do uso do método SPM: um foco localizado no pré-cúneo e cúneo bilateralmente, e um segundo foco envolvendo o neocórtex temporoparietal direito e o cíngulo posterior adjacente (Alves et al., 2005). Este padrão de distribuição regional em pacientes com ICC apresentou similaridades com o padrão de anormalidades comumente observado em amostras de pacientes com DA avaliadas com métodos voxel-a-voxel. Este tipo de achado, caso replicado, pode contribuir para maior esclarecimento da fisiopatologia de síndromes demenciais relevantes como a DA, em vista das sugestões recentes de que fatores vasculares podem ter papel determinante no desenvolvimento das alterações neuropatológicas que caracterizam a DA (Zimmermann e Unger, 2004). Estas propostas baseiam-se, principalmente, em evidências epidemiológicas de que fatores de risco vasculares apresentam associação significativa com o diagnóstico não só de DMI como também de DA, e evidências clínicas e de neuroimagem sugestivas de considerável intersecção entre as manifestações clínicas e alterações cerebrais entre DA e demências vasculares. A coincidência de localização regional de anormalidades cerebrais entre doenças cardiovasculares e DA, como reportado neste estudo, dão reforço anatômico preliminar à noção de que pode haver associações de fatores de risco

e doenças cardiovasculares com o desenvolvimento de quadros demenciais.

Com o impulso dos achados acima, estima-se que os métodos de análise voxel-a-voxel possibilitarão, em futuro próximo, a avaliação das alterações do volume regional de substância cinzenta (com RM) e funcionais (com PET) associadas a fatores de riscos vasculares em estudos envolvendo amostras de base populacional de indivíduos idosos. Tais estudos deverão permitir que se teste a hipótese de que há diminuições volumétricas de substância cinzenta quando indivíduos com fatores de risco cardiovascular em alto grau são comparados a sujeitos com baixo risco cardiovascular, bem como, verificar se a intensidade destas alterações é diretamente proporcional à gravidade dos déficits cognitivos apresentados por estes sujeitos. Tais estudos deverão também permitir que se testem hipóteses de que o padrão de localização regional das alterações cerebrais, associadas a fatores de risco cardiovascular, é similar ao identificado na DA em estágios iniciais, afetando preferencialmente hipocampo, cíngulo posterior e pré-cúneo.

Componente genético

O estudo de fatores de risco genéticos representa uma linha de investigação adicional que pode contribuir para o maior esclarecimento das associações entre declínio cognitivo e fatores de risco cardiovascular. Nesta linha, um dos achados de maior impacto nos últimos anos foi a descoberta da associação entre a região do cromossomo 19 que determina a produção de apolipoproteína E (ApoE) e o diagnóstico de DA (Chalmers et al., 2003). A presença do alelo epsilon-4 tem sido associada a casos de DA esporádica ou de início tardio, dobrando ou reduzindo em 40% o risco de desenvolvimento de DA ao longo da vida (de la Torre, 2002). Em estudos de neuroimagem usando métodos de análise voxel-a-voxel, verificou-se que amostras de portadores do alelo ApoE-4 podem apresentar alterações cerebrais funcionais nas mesmas regiões acometidas pela DA, mesmo sem ter havido o surgimento de sintomas demenciais (Mosconi et al., 2004).

O alelo ApoE-4 é também reconhecidamente um fator de risco para doenças cardiovasculares (Poirier, 2003). Este dado abre a possibilidade de que variações genéticas relacionadas a ApoE desempenhem algum papel na mediação da associação entre declínio cognitivo, fatores de risco cardiovascular e alterações cerebrais. A presença de doença vascular periférica ou diabetes em idosos portadores do alelo ApoE-4 associa-se a risco maior para declínio cognitivo do que em idosos com estes fatores mas sem o alelo ApoE-4 (Jorm et al., 2005).

No futuro, espera-se que seja possível realizar estudos de neuroimagem que testem a hipótese de que as alterações cerebrais associadas à presença de fatores

de risco cardiovascular são mais proeminentes em sujeitos portadores do alelo ApoE-4.

Podem surgir aplicações na prática clínica?

Na psiquiatria de forma geral, a aplicação dos métodos de neuroimagem na identificação de marcadores biológicos úteis na prática clínica tem representado grande desafio. As técnicas de neuroimagem são, tradicionalmente, recursos de pesquisa, através dos quais padrões médios entre grupos de pacientes e voluntários saudáveis são quantificados e comparados estatisticamente. Tem sido muito difícil transpor tais resultados quantitativos, de médias entre grupos, para a prática clínica na qual lida-se com a história individual de um único paciente, para o qual se procura firmar diagnóstico e prognóstico. Assim sendo, é restrita a aplicação das técnicas de neuroimagem na clínica psiquiátrica do dia-a-dia.

Apesar das limitações acima, existem situações de diagnóstico diferencial de transtornos cognitivos nas quais há aplicações práticas claras para as técnicas de neuroimagem. Na avaliação de casos de suspeita de DA, os exames de neuroimagem são de grande auxílio para descartar a presença de outras doenças sistêmicas ou cerebrais que poderiam levar ao aparecimento de sintomas demenciais, como tumores e hidrocefalia de pressão normal, entre outros.

Exames de neuroimagem estrutural, como os de RM, podem ser usados também para reforçar a hipótese de demência vascular, quando são detectados sinais radiológicos de múltiplos infartos corticais, infarto localizado único, infartos lacunares em gânglios da base ou em substância branca, ou ainda as chamadas HSB.

Uma outra questão interessante no campo das demências é a possibilidade de uso dos exames de neuroimagem para reforçar o diagnóstico de DA, quando já foram excluídas outras causas de demência e estabeleceu-se uma hipótese clínica mais provável nesta direção. Sinais de atrofia cerebral, sem doença cerebrovascular concomitante, apresentam sensibilidade de até 80% em casos de DA provável investigados com recursos de TC ou RM de crânio.

Por outro lado, tais achados de atrofia podem surgir com bastante frequência em indivíduos saudáveis na terceira idade e, também, em outros transtornos psiquiátricos associados ao envelhecimento, indicando especificidade relativamente baixa para este tipo de achado de neuroimagem.

Já no que diz respeito aos métodos de neuroimagem funcional, achados de hipoatividade temporopari-

etial na DA, detectados em avaliações do metabolismo de glicose por PET, têm mostrado sensibilidade considerável (acima de 90%), indicando aplicação clínica clara em termos de diagnóstico precoce.

Em vista da alta sensibilidade do PET, o resultado negativo neste exame costuma dar segurança ao médico de que o desempenho cognitivo de seu paciente deverá permanecer razoavelmente estável pelo menos nos próximos dois anos. Por fim, os exames de PET ou SPECT podem trazer alguma contribuição à especificidade para o diagnóstico diferencial da DA com outras formas de demência em casos difíceis. Na necessidade de distinção entre DA e demência vascular, por exemplo, os exames de SPECT cerebral e de RM de crânio em conjunto, podem mostrar múltiplos infartos corticais, sugerindo etiologia vascular para o quadro de demência.

Os dados revisados acima indicam que, na vigência de déficits cognitivos compatíveis com demência, é a avaliação detalhada dos sintomas clínicos, em correlação com os dados de neuroimagem (por exemplo, atrofia cortical ou sinais de hipoperfusão) que guiará o diagnóstico e a conduta terapêutica (com a eventual indicação de drogas anticolinesterásicas), de forma relativamente independente da presença de fatores de risco cardiovascular.

Por outro lado, nos casos de sintomas cognitivos discretos em associação com fatores de risco cardiovascular, a verificação de alterações cerebrais compatíveis nos exames de neuroimagem conduz o médico clínico a colocar mais ênfase em suas recomendações para que sejam tratados e monitorados tais fatores de risco, seja por mudanças dietéticas e de hábitos por parte do paciente, seja por acompanhamento concomitante por colegas cardiologistas, a fim de que seja minimizado o risco de desenvolvimento futuro de déficits cognitivos mais graves.

Por fim, é possível que o desenvolvimento de novas técnicas de aquisição de imagens cerebrais possam trazer novos avanços. Por exemplo, começam a ser utilizadas técnicas de RM para imagens de tensor de difusão (diffusion tensor imaging [DTI]), as quais permitem avaliação mais detalhada de tratos de substância branca cerebral, em nível de sua microestrutura. Utilizando este tipo de técnica, poderá ser possível, no futuro, avaliar os danos à substância branca causados pelas alterações cerebrais observados convencionalmente sob forma de hiperintensidades, em associação com a presença de fatores de risco cardiovascular. Através deste tipo de avaliação, pode-se prever maior potencial de aplicações clínicas nesta área para o futuro.

Referências bibliográficas

- ALMEIDA, O.P.; FLICKER, L. - The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Intern Med J* 31:290-5, 2001.
- ALMEIDA, O.P.; TAMAI, S. - Congestive heart failure and cognitive functioning amongst older adults. *Arg Neuropsiquiatr* 59:324-9, 2001.
- ALVES, T.C.T.F.; RAYS, J.; FRAGUAS, R.; WAJNGARTEN, M.; PRANDO, S.; MENEGHETTI, J.C.; BUSATTO, G.F. - Localized cerebral blood flow reductions in subjects with heart failure: a study using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. *J Neuroimaging* 15:150-6, 2005.
- ANDRE-PETERSSON, L.; HAGBERG, B.; JANZON, L.; STEEN, G. - A comparison of cognitive ability in normotensive and hypertensive 68-year-old men: results from population study "men born in 1914" in Malmo, Sweden. *Exp Aging Res* 27:319-40, 2001.
- ANTONELLI INCALZI, R.; TROJANO, L.; ACANFORA, D. et al. - Verbal memory impairment in congestive heart failure. *J Clin Exp Neuropsychol* 25: 14-23, 2003.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K.J. - Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11:805-21, 2000.
- ASIMAKOPOULOU, K.G.; HAMPSON, S.E.; MORRISH, N.J. - Neuropsychological functioning in older people with type 2 diabetes: the effect of controlling for confounding factors. *Diabet Med* 19:311-6, 2002.
- BALDWIN, R.C.; O'BRIEN, J. - Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry* 180:157-60, 2002.
- BENNETT, S.J.; PRESSLER, M.L.; HAYS, L.; FIRESTINE, L.A.; HUSTER, G.A. - Psychosocial variables and hospitalization in persons with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs* 12:4-11, 1997.
- BENNETT, S.J.; SAUVE, M.J. - Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 18:219-42, 2003.
- BERTOLUCCI, P.H.; BRUCKI, S.M.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. - [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arg Neuropsiquiatr* 52:1-7, 1994.
- BRADAC, G.B.; NUSSEL, F.; FERSZT, R. - Lesions of high signal intensity at magnetic resonance imaging in vascular dementia. *Acta Radiol Suppl* 369:385-7, 1986.
- CABEZA, R.; NYBERG, L. - Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12:1-47, 2000.
- CAMARGO, E.E. - Brain SPECT in neurology and psychiatry. *J Nucl Med* 42:611-23, 2001.
- CHALMERS, K.; WILCOCK, G.K.; LOVE, S. - APOE epsilon 4 influences the pathological phenotype of Alzheimer's disease by favouring cerebrovascular over parenchymal accumulation of A beta protein. *Neuropathol Appl Neurobiol* 29:231-8, 2003.
- COFFEY, C.E.; FIGIEL, G.S.; DJANG, W.T.; SAUNDERS, W.B.; WEINER, R.D. - White matter hyperintensity on magnetic resonance imaging: clinical and neuroanatomic correlates in the depressed elderly. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1:135-44, 1989.
- DE LA TORRE, J.C. - Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14 (Suppl 1):S72-81, 2000.
- DE LA TORRE, J.C. - Alzheimer's disease: how does it start? *J Alzheimers Dis* 4:497-512, 2002.
- DEARY, I.J.; CAPEWELL, S.; HAJDUCKA, C.; MUIR, A.L. - The effects of captopril vs atenolol on memory, information processing and mood: a double-blind crossover study. *Br J Clin Pharmacol* 32:347-53, 1991.
- DEGL'INNOCENTI, A.; ELMFELDT, D.; HANSSON, L. et al. - Cognitive function and health-related quality of life in elderly patients with hypertension baseline data from the study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Blood Press* 11:157-65, 2002.
- DI BARI, M.; MARCHIONNI, N.; FERRUCCI, L. et al. - Heart failure in community-dwelling older persons: aims, design and adherence rate of the ICARE Dicomano project: an epidemiologic study. *Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti a Dicomano. J Am Geriatr Soc* 47:664-71, 1999.
- DI BARI, M.; PAHOR, M.; BARNARD, M. et al. - Evaluation and correction for a 'training effect' in the cognitive assessment of older adults. *Neuroepidemiology* 21:87-92, 2002.
- EGUCHI, K.; KARIO, K.; HOSHIDE, S. et al. - Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res* 27:235-41, 2004.
- ELIAS, M.F.; ELIAS, P.K.; SULLIVAN, L.M.; WOLF, P.A.; D'AGOSTINO, R.B. - Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:260-8, 2003.
- ELIAS, M.F. - Effects of chronic hypertension on cognitive functioning. *Geriatrics* 53 (Suppl 1):S49-52, 1998.
- FARMER, M.E.; KITTNER, S.J.; ABBOTT, R.D. et al. - Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 43:475-80, 1990.
- FELLGIEBEL, A.; WILLE, P.; MULLER, M.J. et al. - Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18:101-8, 2004.
- FERRO, J.M.; MADUREIRA, S. - Age-related white matter changes and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 203-204: 221-5, 2002.
- FREEDLAND, K.E.; RICH, M.W.; SKALA, J.A.; CARNEY, R.M.; DAVILA-ROMAN, V.G.; JAFFE, A.S. - Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 65:119-28, 2003.

- FRISTON, K.J.; HOLMES, A.; POLINE, J.B.; PRICE, C.J.; FRITH, C.D. - Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage* 4(3 Pt 1):223-35, 1996.
- GARRIDO, G.E.; FURUIE, S.S.; BUCHPIGUEL, CA. et al. - Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:508-16, 2002.
- GLYNN, L.M.; CHRISTENFELD, N.; GERIN, W. - The role of rumination in recovery from reactivity: cardiovascular consequences of emotional states. *Psychosom Med* 64:714-26, 2002.
- GORKIN, L.; NORVELL, N.K.; ROSEN, R.C. et al. - Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy. *Am J Cardiol* 71:1069-73, 1993.
- GROSSMAN, M.; McMILLAN, C.; MOORE, P. et al. - What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain* 127:628-49, 2004.
- GRUBB, N.R.; FOX, K.A.; SMITH, K. et al. - Memory impairment in out-of-hospital cardiac arrest survivors is associated with global reduction in brain volume, not focal hippocampal injury. *Stroke* 31:1509-14, 2000.
- GRUHN, N.; LARSEN, F.S.; BOESGAARD, S. et al. - Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*.32(11):2530-3,2001.
- GUO, Z.; FRATIGLIONI, L.; ZHU, L.; FASTBOM, J.; WINBLAD, B.; VIITANEN, M. - Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 56:991-6, 1999.
- GUO, Z.; VIITANEN, M.; WINBLAD, B. - Clinical correlates of low blood pressure in very old people: the importance of cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 45:701-5, 1997.
- HARRINGTON, F.; SAXBY, B.K.; McKEITH, I.G.; WESNES, K.; FORD, G.A. - Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension* 36:1079-82, 2000.
- HAVLIK, R.J.; FOLEY, D.J.; SAYER, B. et al. - Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study. *Stroke* 33:26-30, 2002.
- HAVLIK, R.J. - Antihypertensive drugs, brain structure, and cognitive function: more research is necessary. *J Am Geriatr Soc* 45:1529-31, 1997.
- HECKBERT, S.R.; LONGSTRETH, W.T. JR.; PSATY, B.M. et al. - The association of antihypertensive agents with MRI white matter findings and with Modified Mini-Mental State Examination in older adults. *J Am Geriatr Soc* 45:1423-33, 1997.
- HERTZOG, C.; SCHAIE, K.W.; GRIBBIN, K. - Cardiovascular disease and changes in intellectual functioning from middle to old age. *J Gerontol* 33:872-83, 1978.
- Hsu, Y.Y.; Du, A.T.; SCHUFF, N.; WEINER, M.W. - Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in dementias. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 14:145-66, 2001.
- JACK, C.R. JR.; PETERSEN, R.C.; XU, Y. et al. - Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 55:484-89, 2000.
- JORM, A.F.; MASAKI, K.H.; PETROVITCH, H.; ROSS, G.W.; WHITE, L.R. - Cognitive deficits 3 to 6 years before dementia onset in a population sample: the honolulu-Asia aging study. *Am Geriatr Soc* 53(3):452-5, 2005.
- KARIO, K.; ISHIKAWA, J.; EGUCHI, K. et al. - Sleep pulse pressure and awake mean pressure as independent predictors for stroke in older hypertensive patients. *Am J Hypertens* 17:439-45, 2004.
- KENNEDY, G.J.; HOFER, M.A.; COHEN, D.; SHINDLEDECKER, R.; FISHER, J.D. - Significance of depression and cognitive impairment in patients undergoing programmed stimulation of cardiac arrhythmias. *Psychosom Med* 49:410-21, 1987.
- KOGURE, D.; MATSUDA, H.; OHNISHI, T. et al. - Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 41:1155-62, 2000.
- KORF, E.S.; WHITE, L.R.; SCHELTENS, P.; LAUNER, L.J. - Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 44:29-34, 2004.
- KRISHNAN, K.R.; HAYS, J.C.; BLAZER, D.G. - MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154:497-501, 1997.
- KRISHNAN, K.R. - Depression as a contributing factor in cerebrovascular disease. *Am Heart J* 140:70-6, 2000
- KRISHNAN, K.R. - Biological risk factors in late life depression. *Biol Psychiatry* 52:185-92, 2002.
- LITHELL, H.; HANSSON, L.; SKOOG, I. et al. - The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 21:875-86, 2003.
- LITHELL, H.; HANSSON, L.; SKOOG, I. et al. - The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 22:1605-12, 2004.
- LONGSTRETH, W.T. JR.; MANOLIO, T.A.; ARNOLD, A. et al. - Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 27:1274-82, 1996.
- MATSUDA, H.; KANETAKA, H.; OHNISHI, T. et al. - Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1502-5, 2002.
- MILLER, M.D.; LENZE, E.J.; DEW, M.A. et al. - Effect of cerebrovascular risk factors on depression treatment outcome in later life. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:592-8, 2002.
- MILWAIN, E.J.; NAGY, Z. - Depressive symptoms increase the likelihood of cognitive impairment in elderly people with subclinical Alzheimer pathology. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19:46-50, 2005.
- MOSCONI, L.; SORBI, S.; NACMIAS, B. et al. - Age and ApoE genotype interaction in Alzheimer's disease: an FDG-PET study. *Psychiatry Res* 130: 141-51,2004.
- PETERSEN, R.C. - Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2:646-53, 2003.

- POIRIER, J. - Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 9:94-101, 2003.
- PULLICINO, P.M.; HART, J. - Cognitive impairment in congestive heart failure?: Embolism vs hypoperfusion. *Neurology* 57:1945-6, 2001.
- SKOOG, I.; LERNFELT, B.; LANDAHL, S. et al. - 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 347:1141-5, 1996.
- STEFFENS, D.C.; BOSWORTH, H.B.; PROVENZALE, J.M.; MACFALL, J.R. - Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety* 15:23-8, 2002.
- TAN, Z.S.; SESHADRI, S.; BEISER, A. et al. - Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 163:1053-7, 2003.
- TAYLOR, J.; STOTT, D.J. - Chronic heart failure and cognitive impairment: co-existence of conditions or true association? *Eur J Heart Fail* 4:7-9, 2002.
- THOMAS, S.A.; FRIEDMANN, E.; KHATTA, M.; COOK, L.K.; LANN, A.L. - Depression in patients with heart failure: physiologic effects, incidence, and relation to mortality. *AACN Clin Issues* 14:3-12, 2003.
- VAN GOOL, C.H.; KEMPEN, G.I.; PENNINX, B.W. et al. - Impact of depression on disablement in late middle aged and older persons: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Soc Sci Med* 60:25-36, 2005.
- VERMEER, S.E.; PRINS, N.D.; DEN HEIJER, T. et al. - Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 348:1215-22, 2003.
- WEBER, M.A. - Outcomes of treating hypertension in the elderly: a short commentary on current issues. *Am J Geriatr Cardiol* 12:14-8, 2003.
- WOO, M.A.; MACEY, P.M.; FONAROW, G.C.; HAMILTON, M.A.; HARPER, R.M. - Regional brain gray matter loss in heart failure. *J Appl Physiol* 95:677-84, 2003.
- WRIGHT, I.C.; MCGUIRE, P.K.; POLINE, J.B. et al. - A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage* 2:244-52, 1995.
- YOSHIKAWA, T.; MURASE, K.; OKU, N. et al. - Quantification of the heterogeneity of cerebral blood flow in vascular dementia. *J Neurol* 250:194-200, 2003.
- ZAKZANIS, K.K.; GRAHAM, S.J.; CAMPBELL, Z. - A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev* 13:1-18, 2003.
- ZIMMERMANN, M.; UNGER, T. - Challenges in improving prognosis and therapy: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End point Trial programme. *Expert Opin Pharmacother* 5:1201-8, 2004.
- ZUCCALA, G.; ONDER, G.; PEDONE, C. et al. - Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure. *Neurology* 57:1986-92, 2001.
- ZUCCALA, G.; PEDONE, C.; CESARI, M. et al. - The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med* 115:97-103, 2003.