



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

CARINE CAROLINA WIESIOLEK

**ENVELHECIMENTO NORMAL E TOMADA DE DECISÃO: UMA AVALIAÇÃO
ESTRUTURAL DA CIRCUITARIA ENVOLVIDA**

RECIFE

2014

CARINE CAROLINA WIESIOLEK

**ENVELHECIMENTO NORMAL E TOMADA DE DECISÃO: UMA AVALIAÇÃO
ESTRUTURAL DA CIRCUITARIA ENVOLVIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientadora: Prof^a Dr^a Paula Rejane Beserra Diniz

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Maria Paula Foss

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

- W649e Wiesiolek, Carine Carolina.
Envelhecimento normal e tomada de decisão: uma avaliação estrutural da circuitaria envolvida / Carine Carolina Wiesiolek. – Recife: O autor, 2014.
172 f.: il. ; 30 cm.
- Orientadora: Paula Rejane Beserra Diniz.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2014.
Inclui Referências, anexos e apêndices.
1. Envelhecimento. 2. Neuroanatomia. I. Diniz, Paula Rejane Beserra. (Orientadora). II. Título.
- 612.665 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2014-153)

CARINE CAROLINA WIESIOLEK

**ENVELHECIMENTO NORMAL E TOMADA DE DECISÃO: UMA AVALIAÇÃO
ESTRUTURAL DA CIRCUITARIA ENVOLVIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aprovada em 18/06/2014.

Banca examinadora:

Profª Drª Paula Rejane Beserra Diniz (Orientadora)

Profª Drª Sandra Lopes de Souza
(Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença
(Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof Dra Magdala de Araújo Novaes
(Examinadora Externa)
Núcleo de Telessaúde – NUTES/UFPE

Drª Flávia Maria Nassar de Vasconcelos
(Examinadora Externa)
Faculdade de Odontologia de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Renato, por todo amor, dedicação e compreensão nesta jornada, estando sempre ao meu lado, sendo meu refúgio e minha a maior fonte de apoio e incentivo!

A minha família: meus pais, irmãs e cunhados pelo incentivo, apoio e compreensão do meu afastamento. Especial meu cunhado Ricardo que ajudou a encurtar os caminhos e ainda divide junto esta experiência e minha mãe e minha sogra pelas rezas e velas para que este estudo fosse concluído.

A minha querida amiga, ex-sócia e “chapa” Anna Paula Chagas por dividir comigo este e tantos outros desafios da minha vida. Muito obrigada pelo incansável apoio, gritos de encorajamento e risadas, as quais tornavam tudo mais leve... Não tenho palavras para agradecer tanto carinho, parceria e amizade!

A minha amiga-irmã-gêmea Carol, com os ouvidos sempre atentos e pacientes para as lamúrias e dificuldades encontradas. Agradeço pela presença de coração constante, e pela compreensão de tantos encontros e cafés desmarcados.

Aos meus colegas e amigos da Posneuro por dividirmos juntos este caminho tão árduo e longo que é uma pós-graduação aliado as atividades de trabalho. Especialmente à amiga Silvia Laurentino por tantos ensinamentos passados de forma tão gentil e pela sua amizade e confiança.

A todos os professores que fazem a Posneuro, principalmente aos que estão comigo neste momento de finalização, especialmente à Prof^a Sandra Lopes, pela ajuda no meu exame de qualificação e pelo exemplo de docente e pela maneira contagiante de fazer ciência.

De uma maneira especial agradeço minha orientadora Prof^a Paula Rejane Beserra Diniz por toda sua dedicação, atenção e ensinamentos repassados, a qual me acolheu em momento de grande dificuldade. Com sua calma, honestidade e de maneira muito respeitosa, sempre muito presente, me ajudou no amadurecimento e no entendimento da ciência e da vida. Muito obrigada pela sua paciência, por tantos ensinamentos e pelo apoio constante. Esse trabalho realmente só foi possível pela sua ajuda e orientação!

À Prof Maria Paula Foss, co-orientadora deste trabalho, por ter cedido gentilmente seu banco de dados e abrilhantar nossa pesquisa no entendimento dos conceitos em Neuropsicologia.

A todos os funcionários da UFPE envolvidos na minha rotina destes últimos anos, especialmente Inês do Comitê de Ética, Solange e Fátima da Posneuro e à

equipe do Nutes, especialmente Michel, Adilson, Ivanilda e Clêunio, meu muito obrigada.

E finalmente, agradeço à Deus e a Nossa Senhora pela oportunidade de estar cercada de pessoas tão boas nesse caminho e principalmente por não me fazer perder a fé e nem a saúde para concluir mais esta etapa da vida!

**“A mente que se abre a uma nova idéia, jamais retornará
ao seu estado original”**

Einstein

RESUMO

Introdução: O envelhecimento cerebral é um processo complexo e heterogêneo associado à alteração estrutural e declínio cognitivo inevitáveis, que podem ocasionar déficit na tomada de decisão, tornando idosos mais vulneráveis a decisões desvantajosas conseqüentes a ineficiência dos circuitos cerebrais funcionais e do sistema de neurotransmissores. Os mecanismos neurais envolvidos no processo de tomada de decisão são um importante alvo de investigação no campo da neurociência cognitiva e comportamental, porém os estudos que avaliam as alterações estruturais associadas às funcionais, em idosos saudáveis, ainda são limitados. **Objetivo:** Avaliar através de Ressonância Magnética quantitativa e exames neuropsicológicos, alterações anatômicas e funcionais associadas a regiões corticais e subcorticais envolvidas no processo de tomada de decisão em idosos saudáveis. **Metodologia:** Trata-se de estudo do tipo transversal e retrospectivo, realizado através de dados secundários. A base de pesquisa foi constituída por um conjunto de imagens de ressonância magnética, ponderadas em T1 e T2, e pontuações obtidas em testes neuropsicológicos, Stroop e Wincosin de classificação de cartas. Para as análises foram utilizadas medidas de espessura cortical e volume, obtidas através do processamento das imagens T1 pelo software Freesurfer, e a relaxometria T2. Para análise dos dados foram utilizados o software MedCALC, versão 9.3 e Excel; medidas de média, desvio padrão e a correlação de Pearson. **Resultados:** O estudo encontrou alterações volumétricas, de espessura cortical e de relaxometria em regiões anatômicas importantes envolvidas na tomada de decisão. Destaque para mudanças no lobo temporal medial, córtex orbitofrontal, giro frontal superior e inferior, com correlações negativas, em relação ao volume e espessura, positivas em relação aos valores de tempo de relaxação T2 e com repercussões sobre a função executiva avaliada (teste de Stroop e Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)). Ainda destacam-se o accumbens, com alteração apenas de volume e correlação com o teste Stroop, e o putâmem com alteração volumétrica, prolongamento do tempo de relaxação T2 e correlação com os escores do WCST. **Conclusão:** Foram observadas alterações estruturais ligadas a perda volumétrica, espessura cortical e de relaxometria em consequência do envelhecimento saudável. Esses resultados reforçam a hipótese de que existem alterações microestruturais nos tecidos de regiões importantes no processo de tomada de decisão e que podem estar associadas a déficits de funções executivas e possivelmente contribuindo para comportamento decisório impulsivo e pouco adaptativo.

Palavras- Chaves: envelhecimento. tomada de decisão. neuroanatomia

ABSTRACT

Introduction: The aging brain is a complex and heterogeneous process associated with structural change and inevitable cognitive decline, which may cause deficits in decision-making, where elderly are more vulnerable to disadvantageous decisions due to inefficiency of functional brain circuits and neurotransmitter system. The neural mechanisms involved in decision-making process are an important subject of research in the field of cognitive and behavioral neuroscience, but few studies evaluate the structural changes associated with the functional in healthy elderly. **Objective:** To evaluate through Quantitative Magnetic Resonance and neuropsychological examinations, anatomical and functional changes associated with cortical and subcortical regions involved in decision making process in healthy elderly. **Methodology:** This study is cross-sectional and retrospective, conducted through secondary data. The base was comprised of a set of magnetic resonance images, T1 and T2 weighted, and neuropsychological scores, Stroop test and Wincosin Card Sorting Test. Cortical thickness and volume measurements obtained by processing T1 images using Freesurfer software, and T2 relaxometry was used. For data analysis, MedCalc, version 9.3, and Excel software were used; measures of mean, standard deviation and Pearson correlation. **Results:** The study found volumetric changes in cortical thickness and relaxometry in important anatomical regions involved in decision-making. Highlighting changes in the medial temporal lobe, orbitofrontal cortex, superior and inferior frontal gyrus, with negative correlations, about the volume and thickness, compared to positive values of T2 relaxation time and evaluated the impact on executive function (Stroop Test and Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Although we highlight the accumbens, change only the volume and correlation with the Stroop test, and putamen with volumetric changes, increase of T2 relaxation times and correlation with the scores of the WCST. **Conclusion:** Structural changes related to volume loss, cortical thickness and relaxometry because of healthy aging were observed. These results support the hypothesis that there are microstructural changes in the tissues of important regions in the decision-making process and that may be associated with deficits in executive functions and possibly contributing to impulsive and maladaptive decision-making behavior.

Keywords: aging. decision making. neuroanatomy

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 – Lobo frontal e subdivisões.....	23
--	----

MÉTODOS

Figura 2 – Resultado da segmentação da imagem ponderada em T1 usando o software Freesurfer.....	44
---	----

Figura 3 – Exemplo de mapa de relaxometria T2 calculado utilizando o software RelaxoN.....	45
--	----

RESULTADOS

Gráfico 1- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume normalizado do córtex orbitofrontal medial direito.....	54
---	----

Gráfico 2- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a espessura cortical do córtex orbitofrontal medial direito.....	54
---	----

Gráfico 3- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria do córtex orbitofrontal medial direito	54
--	----

Gráfico 4- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume normalizado do giro frontal superior esquerdo.....	57
--	----

Gráfico 5- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a espessura cortical do giro frontal superior esquerdo.....	57
--	----

Gráfico 6- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria do giro frontal superior esquerdo.....	58
--	----

Gráfico 7- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume normalizado do giro frontal inferior direito (parte triangular)	60
---	----

Gráfico 8- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a espessura cortical do giro frontal inferior direito (parte triangular)	60
Gráfico 9- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria do giro frontal inferior direito (parte triangular)	61
Gráfico 10- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume do córtex entorrinal esquerdo.....	64
Gráfico 11- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a espessura cortical do córtex entorrinal esquerdo	64
Gráfico 12- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria do córtex entorrinal esquerdo.....	65
Gráfico 13- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume do putâmem esquerdo.....	67
Gráfico 14- Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria do putâmem esquerdo.....	67

LISTA DE TABELAS

RESULTADOS

Tabela 1- Caracterização da amostra.....	52
Tabela 2 – Coeficiente de correlação de Pearson entre idade e medidas de áreas corticais de interesse do cortex ventromedial.....	53
Tabela 3 - Coeficiente de correlação de Pearson entre idade e medidas de áreas corticais de interesse do cortex dorsolateral.....	56
Tabela 4 - Coeficiente de correlação de Pearson entre idade e medidas de áreas corticais de interesse do cortex ventrolateral.....	59
Tabela 5 - Coeficiente de correlação de Pearson entre idade e medidas de áreas corticais de interesse do sistema límbico.....	62
Tabela 6 - Coeficiente de correlação de Pearson entre idade e medidas de áreas corticais de interesse do estriado.....	66
Tabela 7 - Coeficiente de correlação de Pearson entre idade e medidas de áreas corticais de interesse do cerebelo.....	68
Tabela 8 – Resultado entre a correlação das regiões do córtex ventromedial e as medidas de função executiva.....	69
Tabela 9 – Resultado entre a correlação das regiões do córtex dorsolateral e as medidas de função executiva.....	72
Tabela 10 – Resultado entre a correlação das regiões do córtex ventrolateral e as medidas de função executiva.....	75
Tabela 11 – Resultado entre a correlação das regiões do sistema límbico e as medidas de função executiva.....	78
Tabela 12 – Resultado entre a correlação do estriado e as medidas de função executiva.....	83

Tabela 13 – Resultado entre a correlação das regiões do cerebelo e as medidas de função executiva.....	86
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AIT	Ataque isquêmico transitório
CCA	Córtex Cingulado Anterior
CDR	do inglês <i>Clinical Dementia Rating Scale</i>
COF	Córtex orbitofrontal
CRUNCH	do inglês <i>The Compensation Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis</i>
dl	decilitro
DTI	do inglês <i>Diffusion tensor imaging</i>
EEG	Eletroencefalografia
FOV	do inglês <i>field of view</i>
GRE	Gradiente eco
HAROLD	do inglês <i>Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adult</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMG	Hemograma
IGT	do inglês <i>IOWA Gambling Task</i>
IRM	Imagem por ressonância magnética
IRMf	Imagem por ressonância magnética funcional
LCR	Líquido cefalorraquidiano
mg	miligramas

mm	milímetro
Mpr	Reconstrução multiplanar
ms	milisegundos
mT	miliTesla
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
SCR	do inglês <i>Skin</i> Conductance response
STAC	do inglês <i>Scaffolding Theory of Aging and Cognition</i>
TSH	do inglês <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TR	Tempo de repetição
TE	Tempo de eco
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USP	Universidade de São Paulo
VDRL	do inglês <i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
WCST	do inglês: <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
3D	Tridimensional

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	17
2 INTRODUÇÃO	18
2.1 ENVELHECIMENTO CEREBRAL.....	21
2.2 PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO	25
3 HIPÓTESE DO ESTUDO.....	43
4 OBJETIVOS	44
4.1 OBJETIVO GERAL	44
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
5 MÉTODOS.....	45
5.1 DESENHO DO ESTUDO	45
5.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	45
5.3 MATERIAL DE ESTUDO	45
5.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	46
5.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	46
5.5.1 EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	46
5.5.2 PROCESSAMENTOS DAS IMAGENS	47
5.6 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	49
5.6.1 TESTE DE STROOP	49
5.6.2 TESTE DE WISCONSIN DE CLASSIFICAÇÃO DE CARTAS.....	50
5.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	51
5.8 ASPECTOS ÉTICOS	51
6. RESULTADOS	52
7 DISCUSSÃO	88
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	100
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	101
REFERÊNCIAS.....	104
APÊNDICE A.....	127

APÊNDICE B.....128

APÊNDICE C.....132

APÊNDICE D.....148

ANEXO A.....165

ANEXO B.....169

ANEXO C170

1 APRESENTAÇÃO

Esta tese faz parte da linha de pesquisa em envelhecimento saudável pertencente ao Grupo de Neurociência Comportamental do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco.

Os estudos realizados neste grupo têm direcionado a atenção para o entendimento de alterações estruturais e comportamentais que ocorrem em indivíduos saudáveis ou portadores de alguma patologia através do uso de técnicas de neuroimagem e testes neuropsicológicos.

Os dados obtidos com este estudo resultaram em contribuições científicas, como: apresentação de pôster e premiação no XXI Simpósio sobre o Cérebro da UFPE (Recife/Outubro de 2013); a elaboração do artigo intitulado “Envelhecimento normal e a tomada de decisão: Uma revisão sistemática da literatura dos 10 últimos anos” submetido para o Jornal Brasileiro de Psiquiatria.

2 INTRODUÇÃO

O envelhecimento normal acarreta prejuízo às funções executivas, sendo um processo moldado pelas diferenças individuais e pela fragilidade das operações cognitivas e funcionais, bem como atrofia das estruturas cerebrais (MELL *et al.*, 2009; RAZ, RODRIGUE e HAACKE, 2007).

À medida que a população mundial vem envelhecendo, o declínio cognitivo se torna uma alteração de grande impacto na saúde de maneira que as mudanças comportamentais e cognitivas, que fazem parte desta etapa da vida, devem ser estruturalmente melhor compreendidas. Para tanto, a neurociência moderna conta com os avanços da imagem por ressonância magnética (IRM), considerada hoje como o padrão de imageamento para estudo do sistema nervoso central (KENNEDY *et al.*, 2009; FERREIRA *et al.*, 2013). A combinação da IRM e técnicas de processamentos de imagens contribuem ainda mais no conhecimento do envelhecimento, permitindo a quantificação de uma série de variáveis e uma análise mais criteriosa das mudanças estruturais cerebrais relacionadas à idade (WALHOVD *et al.*, 2011; SU *et al.*, 2012; ABEDELAHIL *et al.*, 2013).

Do ponto de vista neurológico, o envelhecimento cerebral é um processo complexo e heterogêneo associado a alto grau de variação interindividual com alteração cerebral estrutural e declínio cognitivo inevitáveis (BENDLIN *et al.*, 2010; GUNNING-DIXON *et al.*, 2012; MEUNIER *et al.*, 2014). A função executiva torna-se vulnerável consequente às alterações estruturais relacionadas ao processo de envelhecimento sendo o envelhecimento cognitivo considerado como um problema pessoal, social e de saúde que faz parte do avanço da idade (GRIEVE *et al.*, 2007; BRAND e MARKOWITSCH, 2010).

O processo de envelhecimento pode afetar independentemente o sistema cerebral de avaliação de recompensa e punição o que pode gerar déficits na tomada de decisão, tornando idosos mais vulneráveis a decisões desvantajosas conseqüentes a ineficiência dos circuitos cerebrais funcionais e do sistema de neurotransmissores

(EPPINGER, 2011; DONG *et al.*, 2014). Este déficit é de extrema relevância para a vida diária dessas pessoas já que os mesmos são frequentemente confrontados com situações que exigem tomadas de decisão importantes sobre gestão financeira, assistência médica, aposentadoria, habitação e transporte (FEIN, MCGILLIVRAY, FINN, 2007; ZAMARIAN *et al.*, 2008).

A tomada de decisão é um processo cognitivo básico do comportamento humano no qual uma opção é escolhida ou um curso de ações são selecionados diante de um conjunto de alternativas (WANG, 2004). Por sua vez, a tomada de decisão adequada está relacionada à capacidade de escolher estratégias comportamentais que fazem parte de um determinado contexto (SOARES *et al.*, 2012) que envolve, do ponto de visto anatômico, a região cortical pré-frontal com destaque para a porção ventromedial, que é fundamental para o raciocínio e a tomada de decisão (DENBURG, TRANEL e BECHARA, 2005).

Uma teoria, conhecida como a hipótese do lobo frontal (WEST, 1996), propõe que algumas pessoas mais velhas têm desproporcionais mudanças, relacionadas à idade, das estruturas do lobo frontal e das capacidades cognitivas associadas. Esta teoria ganhou apoio de várias fontes de evidências, incluindo neuropsicológica, neuroanatômica e estudos de neuroimagem funcional. A diminuição da atividade do córtex pré-frontal em idosos saudáveis já tem sido bastante estudada, porém ainda há muito que se esclarecer quanto à heterogeneidade das funções desta região e o impacto das alterações estruturais causadas pelo processo de envelhecimento (DENBURG, TRANEL e BECHARA, 2005; BRAND *et al.*, 2010).

Além do lobo frontal, existem evidências do envolvimento de estruturas subcorticais, como o estriado, no processo de tomada de decisão. Alguns estudos trazem evidências de que a rede corticoestriatal controla os processos de decisão envolvendo ações que são mais flexíveis ou com um objetivo específico, sensíveis a um feedback positivo (HARUNO e KAWATO, 2006; LEVY e DUBOIS, 2006) e ações que

estão vinculadas a um estímulo, relativamente automático ou habitual (JOG *et al.*, 1999; POLDRACK *et al.*, 2001).

Os mecanismos neurais envolvidos no processo de tomada de decisão são um importante alvo de investigação no campo da neurociência cognitiva e comportamental (FUNAHASHI, 2008), porém os estudos de neuroimagem que envolvem este processamento tem apresentado limitações em consequência das diferentes metodologias, e assim, os mecanismos envolvidos neste funcionamento dentro do córtex pré-frontal e outras regiões envolvidas permanecem ainda pouco esclarecidos (COUTLEE e HUETTEL, 2013).

A fim de levantar e aprofundar conceitos importantes para o entendimento deste trabalho, os capítulos seguintes trarão uma breve revisão da literatura e contextualização do problema estudado.

2.1 ENVELHECIMENTO CEREBRAL

O envelhecimento envolve perdas progressivas na função de diversos sistemas responsáveis pela sensação, cognição, controle motor, memória e afeto. O conceito de que é uma etapa da vida associada ao declínio funcional inevitável, deve-se a influência direta que o envelhecimento exerce sobre o desgaste estrutural do cérebro com o passar do tempo (MAHNCKE, BRONSTONE e MERZENICH, 2006; ROSSINI *et al.*, 2007).

Os efeitos deletérios do cérebro no envelhecimento podem ser oriundos das mudanças na plasticidade neural ou de mudanças sobre as células envolvidas nos mecanismos de plasticidade. Mudanças na morfologia neuronal (brotamento e densidade dos dendritos), na interação entre as células e na expressão gênica podem interferir na plasticidade e assim desencadear alterações na função cognitiva (BURKE e BARNES, 2006). Alguns estudos apontam que ocorre uma redução de 5 a 10% do peso cerebral total, atrofia das circunvoluções corticais, dilatação ventricular, além de diminuição no número de neurônios e queda no fluxo sanguíneo e no metabolismo energético. Há também perda de sinapses, redução de neurotransmissores, atrofia de substância branca e alteração da assimetria hemisférica funcional (ANDRADE, 1988; RAZ *et al.*, 2000; ROSSINI *et al.*, 2007; VALESSI *et al.*, 2010).

O aparecimento do declínio cognitivo é um importante fator de impacto sobre o envelhecimento saudável que pode desencadear alteração no desempenho funcional e consequente perda da saúde física e diminuição do bem estar gerando a necessidade de maiores cuidados de saúde para o idoso (SALAT *et al.*, 2005; PARK *et al.*, 2009; MATHER, 2012). Os seres humanos, assim como outros mamíferos, são vulneráveis ao declínio cognitivo com o decorrer da idade, mesmo na ausência de doença neurodegenerativa (MORRISON e BAXTER, 2013). Estudos recentes têm apontado que o declínio funcional ocorre muito mais por consequência das alterações na conectividade sináptica do que por perda neuronal (MORRISON e BAXTER, 2013).

Existem diversas teorias que explicam as modificações cerebrais consequentes ao processo de envelhecimento. Uma das primeiras foi a teoria da velocidade de processamento (*The Processing-Speed Theory*) proposta por Salthouse (1996). Ela estabelece que o fator de maior impacto para o déficit cognitivo durante o envelhecimento é a redução na velocidade das operações cognitivas. Esta lentificação na execução das tarefas impede o processamento adequado e que as informações estejam disponíveis simultaneamente, de forma a exigir maior nível de processamento cerebral com consequente mudança quantitativa e qualitativa na execução de diversas tarefas cognitivas. Uma teoria competitiva a esta é a *Prefrontal-executive Theory* proposta por West (1996) que estabelece que o declínio das funções cognitivas em idosos inicia-se com mudanças precoces estruturais e funcionais localizadas no córtex pré-frontal que por sua vez desencadeiam déficits cognitivos gerais.

Já a hipótese do envelhecimento frontal (*Frontal Aging Hypothesis*) está relacionada ao fato de que o lobo frontal humano é a área cortical mais vulnerável ao processo de envelhecimento e que, portanto as funções pertencentes a esta região sofrem declínio funcional, diferentemente das demais regiões corticais, sendo a deterioração do lobo frontal a responsável por todo o declínio funcional no idoso (DEMPSTER, 1992; GRENEWOOD, 2000).

Além da alteração estrutural do lobo frontal durante o envelhecimento, a atividade funcional do córtex pré-frontal mostra-se menos assimétrica, comparada aos indivíduos jovens, o que Cabeza e colaboradores (2002) postulam como HAROLD – (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adult*), ou seja, redução da assimetria hemisférica em indivíduos idosos. Para estes autores, existem duas explicações para esta teoria: primeiro esta mudança acontece como forma de balancear o declínio cognitivo em idosos (hipótese de compensação), e segundo, pode representar a dificuldade de recrutamento dos mecanismos neurais de áreas especializadas (hipótese de desdiferenciação). Esta teoria pode ser evidenciada através de estudos de neuroimagem funcional que fazem uso de tarefas de recuperação de memória e controle cognitivo inibitório, apontando que a diminuição da lateralização em idosos

pode ser consequente à reorganização de redes neurais envolvidas na cognição ou mudanças neurais regionais. Pela presença destas alterações no córtex pré-frontal, este modelo é adequado para esta região, porém não exclui que esta teoria também seja aplicada pela presença de compensações funcionais em outras áreas corticais e não apenas ao córtex pré-frontal.

A hipótese “*last in, first out*” descreve que as regiões que sofrem tardiamente o processo de mielinização durante as etapas de desenvolvimento serão as primeiras regiões a sofrerem declínio funcional no envelhecimento, ou seja, no envelhecimento ocorre um processo inverso ao desenvolvimento, de modo que as áreas com maturação tardia são mais vulneráveis as alterações estruturais decorrentes da idade. Da mesma forma, as áreas que sofrem maior expansão em fase pós-natal, são as que sofrem maior diminuição de espessura cortical comparada às áreas com menor expansão pós-natal (DAVIES *et al.*, 2009; KENNEDY e RAZ, 2009; MCGINNIS *et al.*, 2011).

Reuter-Lorenz e Cappell (2008) propuseram a hipótese de compensação relacionada à utilização dos circuitos neurais – CRUNCH (*The Compensation Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*) baseando-se na observação de hiperativação e hipoativação de circuitos neurais em idosos durante desempenho de tarefas cognitivas. De acordo com este modelo, frente à ineficiência neural própria da idade, idosos necessitam de maior recrutamento de circuitos neurais comparado aos jovens para desempenho das mesmas tarefas. Essa hiperativação acontece no lobo frontal e até mesmo, com recrutamento bilateral em tarefas de nível cognitivo baixo, ao passo que em jovens ocorre apenas ativação focal. À medida que há necessidade de maior engajamento na tarefa cognitiva, jovens realizam hiperativação ou recrutamento bilateral enquanto que idosos, que já se utilizaram desse recurso anteriormente, com menor necessidade de engajamento, mostram queda nos níveis de ativação neural e passam a apresentar diminuição em seu desempenho para a mesma atividade.

A teoria acima se assemelha a teoria STAC – (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition*) - proposta por Park e Reuter-Lorenz (2009). Esta foi desenvolvida através do

estudo dos mecanismos compensatórios envolvidos na cognição durante o envelhecimento aliado ao declínio cognitivo e ao processo de neuroplasticidade. De acordo com esta teoria, o cérebro deve adaptar-se a uma variedade de mudanças estruturais sofridas pelo processo de envelhecimento como atrofia cortical, degeneração de substância branca e depleção dos receptores de dopamina. Estas mudanças estruturais desencadeiam mudanças funcionais como processos de desdiferenciação, desconexões neurais e funcionais como também alterações de recrutamento de estruturas do lobo temporal medial. De acordo com a teoria STAC, o cérebro responde a estas mudanças através de circuitos neurais alternativos (*scaffolds*) como forma de manter o funcionamento cognitivo em idades avançadas, o que gera padrões de hiperatividade, principalmente no córtex frontal, mas que pode haver participação também da região temporal medial, occipital e parietal. Apesar do declínio no processo de plasticidade (neurogênese, sinaptogênese e angiogênese) durante o envelhecimento, a teoria postula que estes mecanismos permanecem funcionais e permitem a formação de circuitos neurais alternativos durante o processo de envelhecimento.

Como ponto comum destas teorias, observa-se a importante contribuição das alterações estruturais ocorridas no córtex pré-frontal para o declínio cognitivo, muito comum em idosos. Dentre as funções mais afetadas também se encontra o processo decisório, importante mecanismo para a sobrevivência e manutenção da qualidade de vida (WHORTY *et al.*, 2011; BISONETTE *et al.*, 2013). Porém, o córtex pré-frontal não é a única região envolvida no processo decisório vulnerável ao envelhecimento (JACK *et al.*, 1997; RAZ *et al.*, 2005; KOIKKALAINEN *et al.*, 2007; BESTE *et al.*, 2009; BRABEC *et al.*, 2010; GUITART-MASIP *et al.*, 2013). Desta forma, descreveremos a seguir uma revisão sobre a tomada de decisão e os aspectos neuroanatômicos envolvidos neste processo.

2.2 PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO

As decisões fazem parte da vida diária, porém a importância e o impacto delas podem aumentar com a idade. Tem sido cada vez mais comum que indivíduos mantenham suas atividades produtivas por mais tempo, pessoas idosas tendem a continuar enfrentando decisões complexas como seleção de opções financeiras, gerenciamento do seu tempo de vida, tratamento de múltiplas doenças e a decisão de como viver os anos seguintes da melhor maneira. O entendimento do processo decisório em fases mais avançadas da vida torna-se, portanto, de extrema importância (FINUCANE, 2008; HOSSEINI *et al.*, 2010; WHORTY *et al.*, 2011).

A capacidade de decidir adequadamente durante toda a vida pode prevenir prejuízos físicos e de bem estar. Ao fazer uma escolha, o cérebro necessita conhecer o valor de cada opção, compará-las e então decidir pela melhor (FINUCANE, 2008; WUNDERLICK *et al.*, 2009), além de integrar essas informações com aspectos motivacionais, cognitivos e contextuais para fazer a melhor escolha (GRABENHORST e ROLLS, 2011). Nesta situação, a emoção, o afeto e a cognição desempenham importante função junto à percepção de situação de risco e esta interferência durante julgamento ou tomada de decisão podem mudar ao longo da vida (FINUCANE, 2008).

A tomada de decisão pode ser vista como um processo, no qual uma escolha é feita após reflexão sobre suas conseqüências. Desta forma, ela requer conhecimento sobre fatos e valores e envolve a consciência e a reflexão. As decisões de vida diária são inúmeras, nas quais algumas vão requerer pouco esforço e outras necessitam de maior avaliação e atribuição de valor às opções (SAKAGAMI, PAN e UTTL, 2006; BECHARA e VAN DER LINDEN 2005).

É sabido que o processo de tomada de decisão é complexo e multidimensional gerado a partir da interação da atenção, memória e demais funções executivas e, assim como essas funções, está suscetível ao envelhecimento (HOMMET *et al.*, 2010). Ainda é possível dizer que este processo é gerado a partir de dois sistemas paralelos no cérebro: um sistema flexível, que avalia as expectativas baseadas no resultado, e um

sistema mais rígido, baseado nas associações entre a situação e a ação a ser executada (VAN DER MEER *et al.*, 2010).

A circuitaria neuroanatômica envolvida para a tomada de decisão se dá através do córtex pré-frontal (região ventromedial e orbitofrontal), córtex cingulado, amígdala, estriado, área motora suplementar bem como circuitos dopaminérgicos, sendo estes dois últimos, relacionados também ao comportamento de recompensa e aprendizagem (RUSHWORTH e BEHRENS, 2007; FLORESCO *et al.*, 2008; TOMASSEINI *et al.*, 2009; LI *et al.*, 2010). A seguir, essas áreas serão descritas com mais detalhes.

Córtex pré-frontal

A área de maior interesse científico tem sido o lobo frontal, local em que ocorre o processo de tomada decisão e o controle executivo, como a seleção e coordenação do comportamento direcionado. No entanto, modelos atuais de função do controle executivo ainda não explicam o processo de tomada de decisão na vida diária em humanos (COLLINS e KOECHLIN, 2012). O declínio das funções do córtex pré-frontal é um fenômeno amplamente conhecido que faz parte do envelhecimento, porém o declínio da funcionalidade e a uniformidade destas alterações ainda não são bem estabelecidas na literatura (TISSERAND *et al.*, 2002; BAENA *et al.*, 2010).

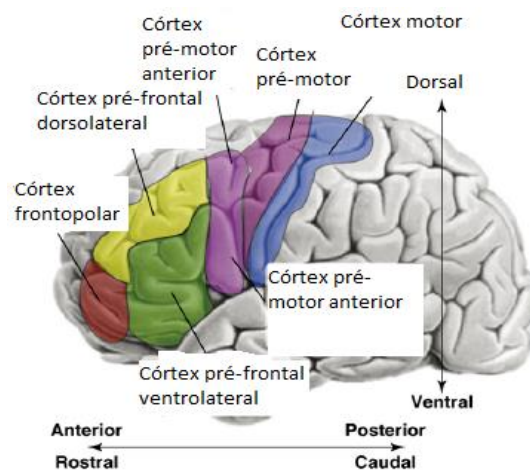


Figura 1. Lobo frontal e subdivisões (adaptado de BADRE *et al.*, 2006).

Por se tratar da região cortical mais elaborada em primatas, o córtex pré-frontal é constituído de várias áreas neocorticais interconectadas que enviam e recebem projeções de várias regiões como sistema sensorial, sistemas motores e regiões subcorticais como tálamo, núcleos da base e cerebelo (ROSEMBLOOM, SCHAMAHMANN, PRICE, 2012; MILLER e COHEN, 2001). É uma área fundamental para integração da informação e desempenho do comportamento flexível através do controle cognitivo (ONGUR e PRICE, 2000; BADRE e ANTONY, 2004; BADRE, 2006) de forma que lesões nesta região interferem no comportamento de tomada de decisão (ONGE e FLORESCO, 2010), porém ainda é difícil entender as subdivisões anatômicas desta região e suas respectivas contribuições neste processo (BOORMAN, RUSHWORTH, BEHRENS, 2013).

De acordo com Kovack *et al.* (2012) as funções do córtex pré-frontal permanecem ainda pouco conhecidas principalmente em relação a setores mais anteriores com função de planejamento do comportamento, cognição social, seleção de escolhas, memória de trabalho, processamento visual e sensorial, execução e facilitação de resposta e avaliação emocional (MILLER e COHEN, 2001; CRISTOF *et al.*, 2009; BAENA *et al.*, 2010).

Como pode ser visto, esta área cortical tem extrema importância na tomada de decisão em humanos e para melhor entendimento deste processo faz-se necessário um entendimento mais detalhado de suas sub-regiões: 1) área ventromedial; 2) região dorsolateral e 3) giro cingulado anterior e ventral (ROSEMBLOOM, SCHAMAHMANN, PRICE, 2012).

Córtex ventromedial

O córtex ventromedial abrange o polo frontal, córtex orbitofrontal, o giro do cíngulo anterior, que compreendem as áreas 10, 11, 12, 24, 25 e 32 de Broadman (CLARK *et al.*, 2008; ROSEMBLOOM, SCHAMAHMANN, PRICE, 2012). Esta área cortical relaciona-se a informações sobre perdas e ganhos, codificando as opções de escolha em resultados absolutos positivos ou negativos, sendo fundamental para o

reforço do aprendizado e para a tomada de decisão baseada em valores (recompensa), porém o funcionamento deste processo ainda é pouco conhecido (BLAIR *et al.*, 2006; WHEELER e FELLOWS, 2008; SAMANEZ e LAKIN, 2012). Na tomada de decisão, esta região é responsável por guiar o processo na direção do valor esperado e das probabilidades de bons resultados (CLARK *et al.*, 2008; GRABENHORST e ROLLS, 2011).

Sabe-se que lesões no córtex ventromedial interferem no processo de tomada de decisão, o que tem sido amplamente estudado através do *Iowa Gambling Task* (IGT), em que indivíduos que apresentam lesão, escolhem opções com maiores riscos, e consequentemente pior desempenho ao longo da tarefa (FELLOWS e FARAH, 2005; DENBURG, TRANEL e BECHARA, 2005).

Polo frontal

O polo frontal é área que sofreu maior aumento de volume decorrente da evolução humana (TSUJIMOTO *et al.*, 2010) formando a região mais anterior do lobo frontal, que constituiu o eixo da tomada de decisão dentro do sistema executivo (KOECHLIN e HYAFIL, 2007). Essa expansão pode ter ocorrido graças à necessidade de adaptação as mudanças de ambiente, justificando seu papel junto às decisões baseadas em recompensa (KOVACH *et al.*, 2012).

No homem, o polo frontal corresponde à área 10 de Broadman, sendo uma área com citoarquitetura única, envolvida na decisão por conflito e na capacidade de monitorar e avaliar a decisão tomada (BADRE *et al.*, 2004; TSUJIMOTO *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013). Além disso, também está envolvido na capacidade de gerar iniciativa e planejamento de ações futuras (SEMENDEFERI *et al.*, 2001; OKUDA *et al.*, 2003).

Córtex orbitofrontal (COF)

É a região do córtex mais recente filogeneticamente, que constitui a região sobre a área orbital. Esta região permite que o processo decisório seja realizado de maneira flexível e adaptativa, através da análise de valores positivos e negativos e também está

envolvida na regulação da impulsividade (ELLIO, DOLAN e FRITH, 2000; FRANK e CLAUS, 2006; MIGUEL-HIDALGO *et al.*, 2006; MAR *et al.*, 2011; ZEEB, FLORESCO e WINSTANLEY, 2010).

Sendo uma região com anatomia heterogênea, a localização do COF abrange extensão da região basal do polo frontal mais anteriormente até as áreas olfativas localizadas mais posteriormente, equivalentes a área 11 de Broadman (BARBAS, 2007; BURZINSKA *et al.*, 2012). Porém o controle do comportamento exercido pelo COF depende da interação funcional com o núcleo basolateral da amígdala através de conexões recíprocas entre estas estruturas (WINSTANLEY *et al.*, 2004). Também atua conjuntamente com o córtex dorsolateral na medida em que este reconhece a recompensa e faz com que o córtex dorsolateral se utilize dessa informação para gerar a resposta comportamental (WALLIS, 2007).

O córtex orbitofrontal possui conexões com sistema límbico, desempenhando importante papel na tomada de decisão emocional e baseada em recompensa através do reforço da decisão direcionada, monitoração do erro e adaptação de comportamento consequente à mudança de circunstâncias (RUDEBECK *et al.*, 2008; ROSEMBLOOM, SCHAMAHMANN, PRICE, 2012), bem como avaliação dos valores das opções de escolha, a aprendizagem e o julgamento de valores (FELLOWS, 2007).

Esta região participa de tarefas como adivinhação e conclusão de sentença, sendo a área mais ativada quando há escassez de informação para completar a ação. Assim, pode-se dizer que o COF se envolve no processo de tomada de decisão quando há informação incompleta ou em situações de incertezas (WINSTANLEY *et al.*, 2004).

Possui diversas conexões gerando uma área de convergência das aferências do sistema límbico, regiões subcorticais e demais áreas de associação, desempenhando função integrativa (ELLIOT, DOLLAN, FRITCH, 2000; MAR *et al.*, 2011; KAHNT *et al.*, 2013). Dessa forma, o córtex orbitofrontal exerce modulação sobre o processamento emocional durante o processo declarativo, integra aspectos emocionais e cognitivos ao

processo de tomada de decisão e auxilia no comportamento adaptativo (CORICELLI, DOLLAN e SIRIGU, 2007).

Do ponto de vista funcional, o COF pode ser subdividido em medial e lateral. Medialmente, regula a resposta entre os estímulos frente às mudanças de opções, já a região lateral é responsável pelas escolhas comportamentais baseadas em recompensa e no valor da resposta (ELLIOT, DOLLAN, FRITCH, 2000; MAR *et al.*, 2011).

De acordo com Wallis (2010) além de gerar influência no processo de tomada de decisão por aferir o valor da recompensa esperada, o COF também é responsável pela mudança no comportamento estabelecido frente ao resultado não esperado, o que é causado pela sua capacidade de gerar resposta inibitória e aprendizado associativo flexível (SCHONEMBAUM *et al.*, 2009).

Estudos clínicos sobre os efeitos de lesões no COF têm ajudado a esclarecer sua função em humanos. Indivíduos com lesão nesta região apresentam dificuldade de tomada de decisão, com déficit de escolha em julgamentos simples que necessitam de comparações de valores, realizando decisões inconsistentes (FELLOWS, 2007).

Córtex cingulado anterior (CCA)

O córtex cingulado anterior é a região que constitui o centro de integração e monitoração do comportamento (LAVIN *et al.*, 2013), constituindo a área de transição entre o sistema límbico e o córtex pré-frontal (RIDDENRKINOFF *et al.*, 2004). Além disso, é densamente conectado a amígdala, tálamo e córtex orbitofrontal (KOBAYASHI, 2011).

No processo de tomada de decisão, o CCA atribui significado emocional ao estímulo e responde aos erros durante decisão realizada e utiliza esta informação para prevenir respostas futuras inapropriadas (CARDINAL *et al.*, 2002). Ele é considerado a ponte neuroanatômica entre a emoção (sistema límbico) e a cognição (córtex pré-frontal), desempenhando função fundamental na tomada de decisão adequada e

baseada em recompensa (VAIDYA *et al.*, 2007; STEVENS *et al.*, 2011; BLAIR *et al.*, 2006; HAYDEN *et al.*, 2009).

Durante o processamento da informação, o córtex cingulado anterior monitora o conflito e o resultado da ação gerada, atuando como guia na tomada de decisão (BOTIVINIK, 2007) e, além disso, avalia as opções de escolha e a quantidade de recompensa possível (MARSH *et al.*, 2007).

A região mais dorsal do CCA possui interconexões com a região frontal medial, sugerindo atuação conjunta na tomada de decisão com base na recompensa e nos controles cognitivo e motor. A função desta estrutura no controle cognitivo deve-se a capacidade de detectar e ativar o córtex pré-frontal dorsolateral para resolução conflitos (BUSH *et al.*, 2002; BADRE *et al.*, 2004; CARTER e VAN VENN, 2007; KIM, JONHSON e GOLD, 2013).

Estudos mostram que durante o teste de Stroop ocorre ativação do córtex cingulado, comprovando sua ação frente à seleção de resposta e geração de atenção em processos de competição (BUSH, 1998; MILHAM *et al.*, 2002; ETKIN, EGNER e KALISCH, 2011).

Córtex pré- frontal dorsolateral

Esta área cortical desempenha papel fundamental junto ao aprendizado na escolha entre as ações baseadas em *feedback* (FELLOWS, 2011). Além disso, possui a organização topográfica de controle, com as regiões mais anteriores sendo orientadas pelo pensamento abstrato (TAREN, VENKATRAMAN e HUETTEL, 2011), bem como, a memória de trabalho, atenção, controle inibitório e tomada de decisão (LEE e SEO, 2007; KATSUKI e CONSTANTINIS, 2012); a porção mais medial é fundamental para o planejamento (KALLER *et al.*, 2011) e a situada lateralmente responsável pela tomada de decisão perceptual (CARDOSO-LEITE *et al.*, 2013).

Esta região cortical conduz a seleção da decisão conjuntamente com a memória de trabalho (BADRE *et al.*, 2004), também atua na aprendizagem e exerce regulação

do controle de atenção sobre os aspectos envolvidos em aumento de demanda de tarefa a ser executada (MITCHEL *et al.*, 2008; HAN *et al.*, 2013). Ela corresponde à área 46 e 9 de Broadman, que equivalem respectivamente ao giro frontal médio e giro frontal superior mais porção do giro frontal médio (RIDDENRKINOFF *et al.*, 2004; PETRIDES, 2005).

Córtex ventrolateral

O córtex ventrolateral é uma estrutura que suporta as representações conceituais e recebe projeções a respeito do estado mental interno e informações visuais como cor e forma de objetos, bem como informações motivacionais e emocionais advindas do córtex orbitofrontal e áreas subcorticais. Ele agrega este conjunto de informações para dar significância ao comportamento e a tomada de decisão, incluindo atenção seletiva (BADRE e WAGNER, 2007; SAKAGAMI e PAN, 2007; AISHIKI *et al.*, 2013).

Essa região corresponde ao giro frontal inferior e suas subdivisões: parte orbital (área de Broadman 47), parte triangular (área de Broadman 45) e parte opercular (área de Broadman 44) (BADRE *et al.*, 2007).

Estudos apontam que é uma área envolvida na resolução de competição de respostas e gera influência em respostas motoras ou sobre características de objetos (MICHEL *et al.*, 2008), sendo ativada na tomada de decisão em condições de incerteza (LEVI e WAGNER, 2011). Ela também participa de funções mnemônicas e de cognição baseada na recuperação da memória, atuando em conjunto com o córtex medial temporal (HAN *et al.*, 2012; HIRATA *et al.*, 2013).

Ínsula

A ínsula encontra-se na profundidade do sulco lateral e pode ser observada após remoção da sobreposição dos lobos frontais e temporais, com sua metade anterior correspondente internamente à cabeça do núcleo caudado e a sua metade posterior relacionada topograficamente com o tálamo (NAIDICH *et al.*, 2004; RIBAS, OLIVEIRA 2007).

No processo de tomada de decisão, a ínsula é ativada durante mudança de ação frente ao risco, recompensa e antecipação de perda e impulsividade, sendo também associada com a regulação emocional. Há evidências que a ínsula está diretamente envolvida na decisão que necessita de julgamento subjetivo sobre valores e desempenha importante papel na representação de ações interoceptivas e que se relacionam a experiência emocional (CHURCHUWEL e YURGELUN-TODD, 2013; PATTIJ, SCHETTERS e SCHOFFELMEER, 2014).

O córtex ínsular é fundamental na tomada de decisão emocional e afetiva, com alta conectividade com o córtex pré-frontal ventromedial, amígdala e porção ventral do estriado (ONGUR e PRICE, 2000; REYNOLDS e ZAHM, 2005; CLARK *et al.*, 2008). Conjuntamente com o estriado e amígdala, mostra-se ativada no processo de decisões intertemporais, responsável pelas escolhas de opções em atraso (WITTIMAN *et al.*, 2010).

Cerebelo

O cerebelo é uma estrutura multifuncional que possui conexões diretas e indiretas com aproximadamente todo o sistema nervoso central, situado na fossa posterior do crânio, ocupa a porção rostral do teto do quarto ventrículo (MINKS *et al.*, 2010; VOOGD e GLICKSTEIN, 1998; STOODLEY e SCHMANHMANN, 2011) e apresenta função no controle motor bastante conhecida, porém o mesmo não ocorre em relação à cognição (KOZIOL *et al.*, 2014).

Sabe-se que o cerebelo exerce função na cognição devido a suas conexões recíprocas com o córtex pré-frontal, através das vias fronto-cerebelares (DESMOND e FIEZ, 1998; KRIENEN e BUCKNER, 2009) que geram conexões com áreas motoras, parietais e córtex sensorial bem como córtex pré-frontal dorsolateral, polo frontal e lobo parietal inferior (O'REILLY *et al.*, 2010). As funções que têm sido atribuídas ao cerebelo são as de regulação da emoção, linguagem, aprendizagem associativa, atenção seletiva, memória de trabalho e análise visuo-espacial através dos tratos pré-

frontais-cerebelares e circuitaria cerebelo–estruturas límbicas (STODLEY e SCHMAHMANN, 2009; GORDON *et al.*, 2007; BELLEBAUM e DAUM, 2007).

O cerebelo ainda exerce influência sobre as funções autonômicas, intelectuais e emocionais através de conexões recíprocas com o tálamo e hipotálamo (SCHMAHMAN e CAPLAN, 2006) e participação na tomada de decisão em condições de incerteza (BLACKWOOD *et al.*, 2004).

Lobo temporal medial

O lobo temporal medial fica situado adjacente ao osso esfenóide e sobre a parte petrosa do osso temporal e inclui um conjunto de estruturas anatomicamente relacionadas, fundamentais para a memória declarativa, que são: o córtex parahipocampal, córtex perirrinal e córtex entorrinal. Além disso, estas estruturas possuem íntima ligação com a amígdala e estruturas do sistema límbico (VAN HOESEN, 1995; ISAUSTI *et al.*, 1998; SQUIRE, STARK e CLARK, 2004; ENCHEBAUM, YONELINAS e RANGANATH, 2007).

No processo de tomada de decisão, o lobo temporal medial é responsável pelas informações mnemônicas a respeito de decisões prévias com envolvimento de recompensa ou punição (GUITAR-MASIP *et al.*, 2013).

Em conjunto com o polo frontal, o lobo temporal medial é uma área engajada nos pensamentos relacionados a acontecimentos futuros (OKUDA *et al.*, 2003) e sua interação com o córtex ventrolateral assegura sua participação no controle cognitivo (HIRATA *et al.*, 2013).

Córtex entorrinal

O córtex entorrinal, que corresponde à área de Broadman 28, fica localizado na região medial do lobo temporal, anteriormente ao giro hipocampal e recebe projeções de diversas regiões de associações neocorticais e límbicas (INSAUSTI *et al.*, 1998; ROSEN *et al.*, 2003; AUGUSTINACK *et al.*, 2013).

É uma região fundamental nas interações cortico-hipocampais, atuando como ponte de ligação entre o neocortex e a formação parahipocampal, com arranjo de tratos recíprocos responsáveis pela seleção da informação que chega ao hipocampo (KERR *et al.*, 2007), além disso, o córtex entorrinal também atua na manutenção da memória de trabalho, atenção e na cognição espacial (COUTEREAU e DI SCALA, 2009; GUPTA *et al.*, 2012; CAUTER *et al.*, 2012).

Hipocampo

O hipocampo é uma estrutura simétrica, bilateral com localização profunda, situada entre o mesencéfalo e a região medial do lobo temporal, próximo à porção inferior do ventrículo lateral (DESTRIEUX, BOURRY e VELUT, 2013; ROLANDO e TAYLOR, 2014). Considerada a região primária de neurogênese no cérebro adulto, o hipocampo suporta a tomada de decisão flexível e possui redes de conexões funcionais que atuam sobre a previsão das possibilidades consequentes a decisão tomada (JONHSON, VAN DER MEER e REDISH, 2007; ROSS, SHERRIL e STERN, 2011; ROLANDO e TAYLOR, 2014). Além disso, possui interação com COF e regiões estriatais na avaliação das opções para escolha correta (ROSS, SHERRIL e STERN, 2011).

Esta região atua também na antecipação do estímulo durante o aprendizado e na presença de dificuldade dos processos decisórios, fornecendo o sistema de memória para auxiliar no processo de escolha (BORNSTEIN e DAW, 2013). Além de memória, o hipocampo contribui com integração emocional e cognição relacionado também ao aprendizado, comportamento e controle neuroendócrino (TEYLER e DISCENA, 1984; LI *et al.*, 2014).

Amígdala

Amígdala está situada na região central do telencefalo e está envolvida em diversas funções cognitivas de aprendizado, memória, atenção e percepção além de ser responsável pelo aprendizado emocional e expressão da emoção (CARDINAL *et al.*, 2002; BAXTER e MURAY, 2002).

Em parceria com o córtex pré-frontal, a amígdala participa do processo de tomada de decisão e auxilia na capacidade de calcular os custos e benefícios da decisão em longo prazo (FLORESCO *et al.*, 2008).

Além disso, a região basolateral da amígdala possui interação com o córtex cingulado anterior e orienta a seleção da resposta na valorização da recompensa esperada (FLORESCO e GHODS-SHARIFI, 2007). Essa região da amígdala também interage com diversas regiões do neocórtex, como o córtex pré-frontal, no processamento de informações de propriedades sensoriais, emocionais e de recompensa envolvidos na tomada de decisão vantajosa (MURRAY, 2007).

De acordo com Murray *et al.* (2007), é a amígdala que garante que as informações afetivas sejam integradas ao processo de tomada de decisão. Outros estudos também apontam a função da amígdala nas emoções positivas e negativas e assim relacionando estes aspectos à cognição, aprendizagem e memória (BAXTER *et al.*, 2002; MURRAY, 2007). Estudos sobre lesão nesta estrutura mostram déficits na avaliação de riscos e benefícios durante a tomada de decisão sobre julgamento em decisões pessoais e tomada de decisão financeira, com déficit de informação afetiva sobre possibilidade de ganhos e perdas (BAXTER *et al.*, 2002). Além disso, estudos apontam a existência de íntima relação da amígdala com o estriado (porção ventral) no processamento da relevância aos estímulos no processo de decisão, modulando assim o comportamento através da emoção e da relevância dos estímulos ofertados (OUSDAL *et al.*, 2012).

Estriado

Os núcleos basais são estruturas localizadas no telencéfalo, constituídas de substância cinzenta, inseridas na substância branca. O estriado é considerado o principal local de entrada de informações nos núcleos da base, sendo separado pela cápsula interna em duas regiões: núcleo caudado e o putâmem. O núcleo caudado está localizado medialmente ao ventrículo lateral e lateralmente a cápsula interna, ao passo que o putâmem situa-se medialmente ao córtex ínsular e coberto superiormente pela

substância branca da corona radiata, com íntima proximidade da porção inferior da cabeça do caudado. Outra classificação importante quanto ao estriado é sua divisão em estriado ventral e dorsal. A porção ventral, localizada ventralmente ao caudado, ao putâmem e ao tubérculo olfatório constitui o núcleo accumbens, já a porção dorsal é formada pela cabeça do caudado mais o putâmem. O estriado ventral recebe suas aferências de estruturas límbicas como o hipocampo, ao passo que a porção dorsal recebe as aferências corticais (VOOGD, 1985; HERRERO, BARCIA E NAVARRO, 2002; STURM *et al.*, 2003; WICKENS *et al.*, 2007; GLENN e YANG, 2012; BAEZ-MENDONZA e SCHULTZ, 2012; PIEVANI *et al.*, 2013). Estas estruturas conjuntamente são responsáveis por comportamentos diversos como funcionamento cognitivo, planejamento e controle motor, formação de hábito, recompensa e aprendizado (NICOLA, SURMEIER, MALENKA, 2000; KOIKKALAINEN *et al.*, 2007; CEROVIC *et al.*, 2013). Além disso, estudos apontam que neurotransmissores estriatais colinérgicos estão envolvidos no comportamento flexível e sofrem processo de declínio durante envelhecimento, originando rigidez cognitiva (NIEVES-MARTINEZ, 2012).

Em relação ao processo de tomada de decisão, o estriado está envolvido na decisão flexível e baseada em estímulos, através de suas diversas conexões com regiões corticais e límbicas, desempenhando papel junto ao aprendizado e a seleção da ação baseada em reforço positivo (JOHNSON, VAN DER MEER, REDISH, 2007; WICKENS *et al.*, 2007; CHOI, YEO e BUCKNER, 2012). A porção dorsolateral do estriado é responsável pelas estratégias desencadeadas por estímulos e a porção ventral juntamente com sua região dorsomedial são responsáveis pelo desenvolvimento de estratégias orientadas por objetivos (JOHNSON, VAN DER MEER, REDISH, 2007). A região ventral do estriado exerce também influência sobre a obtenção de recompensa e aprendizado através da tomada de decisão modulada pelo contexto comportamental (VAN DER MEER *et al.*, 2011; FITZGERALD, SCHWARTENBECK, DOLAN, 2014).

Além disso, o núcleo accumbens é uma região do cérebro que recebe grande quantidade de informações de neurônios dopaminérgicos, oriundos da substância nigra e área tegumentar ventral, que desempenham papel fundamental para a motivação.

Estudos recentes apontam que lesões localizadas nesta estrutura geram déficit na tomada de decisão baseada em recompensa (CHOWDHURY *et al.*, 2013; LICHTENBERG *et al.*, 2013).

Revisada a circuitaria anatômica envolvida no processo de tomada de decisão, o capítulo seguinte traz uma revisão sobre o estudo da tomada de decisão através da técnica de imageamento por ressonância magnética.

2.3. ESTUDO DA TOMADA DE DECISÃO ATRAVÉS DA IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A utilização da imagem por ressonância magnética tem reconhecida importância na prática moderna. Isso se deve a sua alta sensibilidade na detecção de alterações estruturais e funcionais nos tecidos moles do corpo humano sem causar danos ao indivíduo (SOWELL, THOMPSON e TOGA, 2004; ROSSINI *et al.*, 2007; CARNEIRO *et al.*, 2006; MAZZOLA, *et al.*, 2009). Os estudos com uso desse tipo de modalidade de imagem possibilitam o estudo *in vivo* das estruturas e funções cerebrais de maneira que facilitam o reconhecimento de alterações decorrentes de processos patológicos ou mesmo os fisiológicos, como é o caso do envelhecimento (RAZ, RODRIGUE e HAACKE 2007; REUTEZ-LORENZ e PARK, 2010; GUNNING- DIXON *et al.*, 2012).

As pesquisas com IRM têm sido relevantes, pois fornecem dados normativos que permitem acompanhar longitudinalmente o envelhecimento normal. Estes resultados têm sido usados para promover prevenção e também permitir tratamentos precoces de demências, ao diferenciar envelhecimento saudável e anormal (SCAHIL *et al.*, 2003; RAZ, RODRIGUE e HAACKE, 2007). A imagem convencional é bastante sensível às mudanças morfológicas cerebrais, no entanto, pouco dizem sobre as mudanças microestruturais, de forma que, algumas outras técnicas, chamadas de quantitativas, podem ajudar nesta compreensão (GREENWOOD, 2000; BENEDETTI *et al.*, 2006). São exemplos desse tipo de técnica, a volumetria (medida do volume), espessura cortical, a transferência de magnetização (medida da integridade de macromoléculas), imagens por tensor por difusão (DTI), relaxometria, dentre outras (BENEDETTI *et al.*,

2006; BURGGREN *et al.*, 2008; CHARLTON *et al.*, 2010; LAMBERT *et al.*, 2013; ABEDELAHI *et al.*, 2013).

A técnica de relaxometria ou medida de tempo de relaxação é uma técnica quantitativa por RM que permite verificar alterações na composição tecidual, principalmente no que diz respeito ao acúmulo de ferro ou líquido. A exposição de um conjunto de prótons ao campo magnético gera alinhamento dos seus *spins* paralelamente ou antiparalelamente a direção do campo. O pulso de radiofrequência aplicado transversalmente ao campo magnético gera uma perturbação e um novo alinhamento e orientação dos *spins* que após remoção do pulso de radiofrequência, recupera a magnetização aos níveis de equilíbrio, com os *spins* retornando a sua orientação com o campo magnético principal. A relaxometria é o cálculo do tempo que os *spins* levam para voltar a se alinhar com o campo. Esse tempo é diferente conforme a composição tecidual, podendo ser mais longo quando existe a presença de água no tecido ou mais curto com a presença de ferro (CARNEIRO *et al.*, 2006; DEONI, 2010). Diversos estudos mostram sua aplicação no envelhecimento e doenças como doença de Alzheimer demonstrando ser bastante útil para as medidas complementares de triagens clínicas e tratamentos de indivíduos com risco para doenças neurodegenerativas (LAAKSO *et al.*, 1996; BARTZOKIS *et al.*, 2004; SAITO *et al.*, 2009; HASAN *et al.*, 2010; THAMBISETY *et al.*, 2010).

A medida da espessura cortical cerebral é outra análise possível através de IRM. Estudos de imagem por ressonância magnética apontam que a espessura cortical diminui desde a infância, como um processo que ocorre durante toda a vida sendo reconhecida como um importante marcador das doenças neurodegenerativas e de acompanhamento do envelhecimento normal (FJELL *et al.*, 2006; HAN *et al.*, 2006; HUTTON *et al.*, 2008; WESTLYE *et al.*, 2010; CLARKSON *et al.*, 2011; VAN VELSEN *et al.*, 2013). Esta medida permite o entendimento de possíveis alterações microscópicas na substância cinzenta, como a diminuição da arborização dendrítica, de forma a possibilitar um maior entendimento do cérebro durante o envelhecimento (HUTTON *et al.*, 2008; BURDZYNSKA *et al.*, 2012). O processamento das imagens

para o cálculo da espessura cortical ocorre inicialmente com a segmentação entre substância branca, cinzenta e líquido cefalorraquidiano (LCR). O cálculo da espessura é feito a partir da distância entre a fronteira da substância branca com a substância cinzenta até a fronteira da substância cinzenta com o líquido cefalorraquidiano e, para facilitar esse processo, diversos métodos computadorizados são utilizados (HAN *et al.*, 2006; LUSENBRINK *et al.*, 2013) visto que manualmente há necessidade de grande período de tempo de trabalho com alta possibilidade de erro devido ao grande número de curvaturas do córtex humano (FISCHL e DALE, 2000). Um dos métodos automáticos mais utilizados é atualmente o da malha de elementos finitos para a modelagem da superfície (XU *et al.*, 2006). Esse método está implementado no pacote de *software* chamado Freesurfer (Massachusetts General Hospital, Harvard University) e tem sido validado por diversos trabalhos publicados na literatura (FJELL *et al.*, 2009; BURDZYNSKA *et al.*, 2012; LONG *et al.*, 2013). De acordo com Thambisety *et al.* (2010) as medidas de espessura são muito sensíveis e devem ser complementares a suspeitas patológicas recentes de declínio cognitivo.

Já o volume cortical, que é o produto entre a espessura e a área de superfície (PANIZZON *et al.*, 2009), é outra análise quantitativa bastante utilizada para monitorar a atrofia progressiva causada pelo envelhecimento em diferentes estruturas cerebrais (RAZ *et al.*, 1997; COWEL *et al.*, 1997; RESNICK *et al.*, 2000; SALAT *et al.*, 2002; RAJAH *et al.*, 2011; TAKI *et al.*, 2011; GANSLER *et al.*, 2012; ABDELAHI *et al.*, 2013; EMBORG *et al.*, 2013). Essa perda volumétrica anual tem sido relatada como sendo de aproximadamente 0,1% (LUKAS *et al.*, 2004).

Os mecanismos neurais envolvidos no processo de tomada de decisão são um importante alvo de investigação no campo da neurociência cognitiva e comportamental (WANG *et al.*, 2008; FUNAHASHI, 2008), porém os estudos que analisam técnicas de neuroimagem ainda são poucos, e os existentes tem apresentado limitações em consequência das diferentes metodologias de análise e, principalmente, na seleção da amostra (COUTLEE e HUETTEL, 2012). A seguir, descreveremos alguns estudos que

se utilizaram da imagem por ressonância magnética para o entendimento da tomada de decisão em humanos.

Elliot *et al.* (2003) estudaram a decisão baseada em recompensa através de IRM funcional (IRMf) em doze voluntários saudáveis com objetivo de analisar as associações positivas entre o tamanho da recompensa e a resposta neuronal. Os indivíduos desempenharam a tarefa com valor de recompensa variável simultaneamente a análise por imagem. Foi observado ativação da amígdala, estriado e região dopaminérgica do mesencéfalo durante a presença de recompensa independentemente do valor, já o córtex pré-motor apresentou ativação linear em resposta ao aumento do valor da recompensa diferentemente do córtex orbitofrontal, com comportamento não linear, com ativação durante a recompensa frente à maior ou menor valor.

Hampton e O'Doherty (2007) avaliaram a função cerebral através de IRMf de nove áreas cerebrais distintas responsáveis pela tomada de decisão enquanto oito indivíduos saudáveis desempenharam tarefa de tomada de decisão baseada em recompensa. As áreas envolvidas no estudo foram córtex cingulado anterior, estriado ventral, estriado dorsal, ínsula, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex orbitofrontal lateral e medial e amígdala. A tarefa proposta consistiu em tomada de decisão simples baseada em recompensa e aprendizado. Os resultados apontaram que apenas três regiões foram responsáveis por gerar o comportamento de tomada de decisão nos indivíduos: córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal medial e estriado ventral.

Ainda avaliando o sistema de recompensa, Glasher *et al.* (2009) avaliou a tomada de decisão baseada em valor com uso de tarefa cognitiva com possibilidade de duas escolhas baseadas em estímulo ou em ação. O estudo envolveu 20 voluntários saudáveis que desempenharam a atividade em concomitância com exame de IRMf. A área de maior ativação durante a tarefa foi o córtex ventromedial independentemente do tipo de escolha (ação ou estímulo), o que comprova a importância desta região na tomada de decisão no momento da opção escolhida.

Harle *et al.* (2012) usou IRMf para estudar a tomada de decisão econômica em 18 indivíduos jovens e 20 idosos. As decisões envolveram aceitação ou recusa monetária através de um jogo chamado *Ultimatum Game* realizado durante exame. O resultado da análise revelou que idosos apresentaram maior ativação do córtex dorsolateral esquerdo em comparação aos jovens. Além disso, idosos mostraram menor ativação da ínsula bilateralmente em resposta a ofertas injustas comparada aos mais jovens. Este estudo apontou a diminuição do recrutamento das áreas envolvidas no processamento emocional em idosos.

Gansler *et al.* (2012) afirma ter realizado o primeiro estudo que avaliou o processo de tomada de decisão em indivíduos saudáveis em grande escala e que relacionou análise estrutural da circuitaria de tomada de decisão. A pesquisa analisou a tomada de decisão com IRM estrutural através do estudo de correlação entre a performance no *IOWA Gambling Task* e morfometria baseada em voxel. O estudo envolveu 162 idosos saudáveis com idade a partir de 65 anos. Foi realizada uma análise de regressão com os escores resultantes do IOWA e dados da morfometria. Não houve regressão positiva nem negativa relacionando a morfometria com a análise convencional (performance global) do teste, nem com a análise por seleção dos blocos de cartas A, B e C. Já a análise com o bloco D de cartas, oito áreas mostraram regressão positiva com os dados da morfometria de substância cinzenta, são elas: giro frontal medial direito e esquerdo, giro frontal inferior esquerdo, giro frontal superior esquerdo, giro parahipocampal direito e esquerdo, ínsula e tálamo. Na análise não convencional, da diferença entre os blocos de cartas D menos o bloco A, sete áreas mostraram regressão positiva entre escore e a morfometria de substância cinzenta (áreas semelhantes a análise do bloco D), são elas: giro frontal medial direito e esquerdo, giro frontal inferior esquerdo, giro frontal superior esquerdo, giro parahipocampal direito e esquerdo e cerebelo direito.

Descrevemos aqui alguns estudos que envolveram análise de imagens por ressonância magnética e a circuitaria de tomada de decisão. Buscas em bases de artigos científicos mostram que a grande maioria dos estudos em tomada de decisão

utiliza-se de técnicas funcionais e que estudos de neuroimagem estrutural são escassos (COUTLE e HUETTLE, 2012; KAHNT *et al.*, 2012; DAVIES *et al.*, 2011; ROSS, SHERRILL e STERN, 2011; KAISER, 2013) de maneira que a proposta deste estudo é contribuir para o entendimento das estruturas anatômicas envolvidas na circuitaria da tomada de decisão durante o processo de envelhecimento.

3 HIPÓTESE DO ESTUDO

Há redução de volume, de espessura cortical e aumento do tempo de relaxação nas estruturas anatômicas envolvidas na circuitaria do processo de tomada de decisão em idosos saudáveis e estas se correlacionam com déficit na função executiva (pontuação dos testes de Stroop e Wisconsin de Classificação de Cartas).

4 OBJETIVOS

O presente estudo teve por objetivos:

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, através de Ressonância Magnética quantitativa e exames neuropsicológicos, alterações estruturais e funcionais provocadas pelo envelhecimento nas regiões corticais e subcorticais envolvidas no processo de tomada de decisão em idosos saudáveis.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever as alterações volumétricas no córtex pré-frontal (região ventromedial, dorsolateral e ventrolateral), sistema límbico, estriado e cerebelo, que ocorrem com o avanço da idade;
- ✓ Demonstrar as alterações de espessura cortical no córtex pré-frontal (região ventromedial, dorsolateral e ventrolateral), sistema límbico, estriado e cerebelo, que ocorrem com o avanço da idade;
- ✓ Identificar as alterações de tempo de relaxação no córtex pré-frontal (região ventromedial, dorsolateral e ventrolateral), sistema límbico, estriado e cerebelo, que ocorrem com o envelhecimento;
- ✓ Determinar e entender se existe correlação entre as alterações estruturais e o desempenho em funções executivas (pontuação do teste Stroop e o teste Wisconsin de Classificação de Cartas).

5 MÉTODOS

O presente estudo teve como características metodológicas:

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo do tipo transversal e retrospectivo, realizado através de dados secundários oriundos da tese de doutorado da Dr^a. Maria Paula Foss, apresentada ao curso de Pós-graduação em Neurologia e Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – São Paulo (2008), sob título: “Variações no envelhecimento cognitivo e cerebral em idosos saudáveis”. A pesquisa de origem dos dados encontra-se publicada: Foss, Maria Paula, *et al.* "Magnetic resonance imaging and neuropsychological testing in the spectrum of normal aging." Clinics, 68 (9): 1197-1205, 2013.

5.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Foi realizado no Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal de Pernambuco em Recife- PE, no período de fevereiro de 2013 a maio de 2014.

5.3 MATERIAL DE ESTUDO

A base de pesquisa foi constituída por um arquivo composto por pastas contendo imagens de ressonância magnética em formato digital e pontuações obtidas em testes neuropsicológicos arquivados em computador permanente no local de estudo. Esses dados foram gentilmente cedidos pela Dra Maria Paula Foss (Apêndice A – Carta de Autorização de dados) e obtidos a partir da seleção de um grupo de voluntários idosos, participantes dos Núcleos e Associações de Terceira Idade da prefeitura de Ribeirão Preto ou acompanhantes de pacientes em atendimento no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, no período de novembro de 2004 a março de 2007. A seleção dos voluntários que compôs a casuística deste estudo seguiu detalhados critérios de inclusão e exclusão, expostos no Apêndice B.

5.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão adotados no estudo foram:

- ✓ Dados de indivíduos com a bateria neuropsicológica completa, destros e com exame de ressonância magnética sem artefatos que comprometessem a análise.

Os critérios de exclusão foram:

- ✓ Amostras que apresentarem dados incompletos em relação a bateria neuropsicológica ou que a imagem de ressonância magnética apresente artefatos que comprometessem a análise.

5.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.5.1 EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames foram realizados em um equipamento de ressonância magnética (RM) supercondutor de 1,5 Tesla, modelo Magnetom Vision, Siemens, instalado no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da FMRP-USP, em regular estado de manutenção, com campo gradiente de 25 mT, com bobina receptora e emissora de Radiofrequência (RF) do tipo gaiola para cabeça, com polarização circular, comercialmente disponível.

O protocolo de aquisição imagem foi composto:

- a) Seqüência Gradiente-Echo 3D (GRE-3D) ponderada em T1 (TR=9,7 ms /TE=4,0 ms / “flip angle”=12°), FOV 256 mm, matriz 256x256 e partição de 1mm de espessura, proporcionando voxel isotrópico de 1mm e reconstrução MPR em qualquer plano. Os cortes foram adquiridos no plano sagital.
- b) Uma seqüência ponderada em T2 axial multi-echo (TR, 3000 ms, TE, 22/60/120 ms, e número de fatias, 20 e espessura de corte de 5 mm).

5.5.2 PROCESSAMENTOS DAS IMAGENS

Para as análises foram utilizadas medidas de espessura cortical, volume e Relaxometria. O processamento foi realizado em *workstation* da marca Apple instalada no Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal de Pernambuco.

5.5.2.1 SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA, VOLUMETRIA E CÁLCULO DA ESPESSURA CORTICAL

Para a segmentação automática de estruturas cerebrais foi utilizado o software Freesurfer. Este software é, na verdade, um conjunto de ferramentas de processamento de imagens para o estudo da anatomia cortical e subcortical (NICKSCHMANSKY, 2009). Ele possui ferramentas para definição das fronteiras entre substância branca e cinzenta cortical, bem como a superfície pial. Uma vez que as superfícies de fronteira são conhecidas, uma série de medidas anatômicas torna-se possível, tais como: cálculo de volume e a espessura cortical. A maior parte das etapas de processamento do Freesurfer é automatizada, o que o torna ideal para uso em grandes conjuntos de dados.

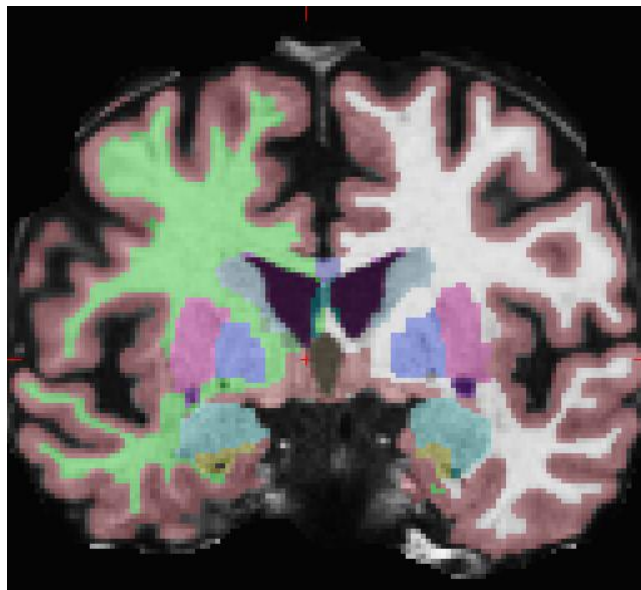


Figura 2. Resultado da segmentação da imagem ponderada em T1 usando o *software* Freesurfer.

5.5.2.2 RELAXOMETRIA

O tempo de relaxação T2 tecidual foi obtido utilizando-se uma sequencia multislice e multieco Spin Eco cobrindo todo o encéfalo. Utilizando-se software RelaxoN, desenvolvido pela prof^a. Dr^a. Paula Rejane Beserra Diniz. Foi realizado o cálculo do tempo de relaxação T2, medido em diferentes regiões e estruturas anatômicas a partir de regiões de interesse obtidas pela segmentação. Com esta análise procurando-se inferir a presença de alterações na concentração de água intra e extra-celular nestas regiões e consequente aumento do espaço extra-celular e rarefação do neurópilo, marcador do nível de gliose do tecido (OHN, SONS e TOFTS, 2003).

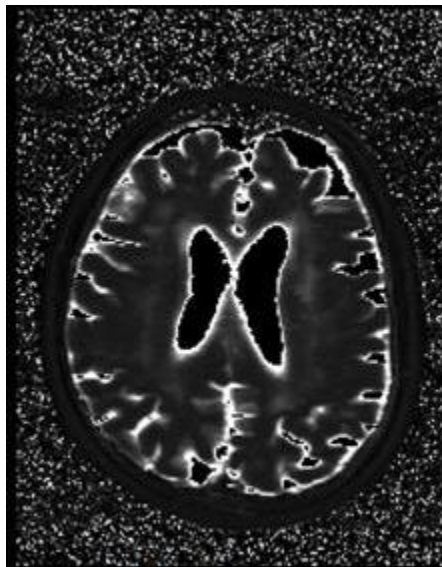


Figura 3. Exemplo de mapa de relaxometria T2 calculado utilizando o software RelaxoN. Nesta imagem, as intensidades de sinal de cada voxel contem o tempo de relaxação, em milissegundos, específico da fração tecidual correspondente.

5.6 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

5.6.1 TESTE DE STROOP

O teste de Stroop é amplamente usado para avaliação do controle cognitivo e mecanismos inibitórios, bem como atenção seletiva (MILLER e COHEN, 2001, DERRFFUSS *et al.*, 2004; ALVAREZ e EMORY, 2006; LUDWIG *et al.*, 2010).

Durante o procedimento, o indivíduo deve primeiro, nomear as cores dos pontos o mais rápido possível (Item “D”), seguido da nomeação das cores de palavras neutras (Item “W”) e por fim, também, fornecerá o nome das cores com as quais as palavras estão escritas, só que dessa vez, a palavra e a cor, com a qual ele é escrita, são divergentes, ou seja, incongruentes (Item “C”). Dessa forma, o efeito da interferência nesse teste pode ser estimado pelo tempo gasto na nomeação da cor de palavras coloridas incongruentes e a nomeação da cor dos pontos coloridos (C-D ou C/D) (MILHAM *et al.*, 2002; FOSS *et al.*, 2013). O tempo em segundos e os erros serão registrados e espera-se que com o envelhecimento ocorra um aumento no tempo de leitura das palavras incongruentes e um aumento no efeito de interferência do Stroop (LUDWIG *et al.*, 2010).

A correlação clínico-anatômica revela que algumas áreas do lobo frontal se associam com o desempenho nesse teste, como a lateral e a medial superior (ALVAREZ e EMORY, 2006). Esses mesmos autores, num estudo de meta-análise, concluíram que pacientes, com lesão frontal apresentaram maior efeito de interferência (item “C”) e desempenho significativamente mais lento, quando comparados àqueles com lesões não frontais.

Estudos de neuroimagem funcional encontraram durante a realização do teste de Stroop a ativação giro do cíngulo anterior, do giro frontal médio, da área motora e de regiões parietais e temporais. Esses trabalhos associam o desempenho do teste a um processamento em paralelo que envolve uma rede de conexões neurais, inclusive, abrangendo regiões não frontais (HARRISON *et al.*, 2005; ZYSSET *et al.*, 2007;

MATTIS *et al.*, 2009; TURNER e SPRENG, 2012) e que são comuns as regiões envolvidas no processo de tomada de decisão.

O teste de Stroop é um teste amplamente usado para avaliação do controle cognitivo, mecanismos inibitórios e atenção seletiva (MILLER e COHEN, 2001, DERRFFUSS *et al.*, 2004; LUDWIG *et al.*, 2010). Sendo a inibição de informação irrelevante um mecanismo que diminui de forma precoce no envelhecimento, ao avaliar o déficit na capacidade inibitória, o teste permite juntamente com a avaliação cognitiva, inferir especificamente sobre o processo decisório, visto que esta habilidade é fundamental para a tomada de decisão adequada (ARON, 2007).

5.6.2 TESTE DE WISCONSIN DE CLASSIFICAÇÃO DE CARTAS

O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) foi desenvolvido para avaliar habilidades referentes ao pensamento abstrato e a alternância nas estratégias cognitivas em resposta a mudanças no ambiente para se alcançar determinadas metas, sendo considerado o teste mais preditivo para avaliação do funcionamento do córtex pré frontal e influência dos gânglios basais (MONCHI *et al.*, 2001; NYHUS e BARCELOS, 2009).

Técnicas de neuroimagem funcional revelam que há ativação de diversas áreas corticais durante a realização do teste, dentre elas a região frontoparietal, córtex pré-frontal ventrolateral e dorsolateral. No entanto, áreas não frontais também estão envolvidas como os gânglios da base, visto que as funções corticais superiores requerem também a participação de regiões subcorticais com circuitos que se conectam inter-hemisfericamente com os lobos frontais (GUNNING-DIXON e RAZ, 2003; ALVAREZ e EMORY, 2006; LIE *et al.*, 2006).

Durante o WCST, o indivíduo é convidado a selecionar cartões de referência de acordo com a cor, a forma, ou o número de estímulos. O *feedback* é fornecido após cada partida, permitindo que o indivíduo aprenda a regra correta de classificação. Após um determinado número de partidas corretas, a regra é alterada sem aviso prévio, e o indivíduo deve mudar para um novo modo de classificação. Assim, o WCST mede

flexibilidade cognitiva, que é a capacidade de alterar o modo de resposta comportamental em face da mudança de contingências, sendo este um processo fundamental para a tomada de decisão adequada (MONCHI *et al.*, 2001, PENTEADO e DAOU, 2013). Outro fator relevante é que o WCST avalia o mesmo constructo que o IOWA Gambling Task que é um teste amplamente usado para avaliação da tomada de decisão (CARVALHO *et al* 2012) de forma que alterações na flexibilidade cognitiva observada através do WCST podem sugerir déficits no processo decisório.

5.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Para as variáveis de descrição amostral, foram empregados média e o desvio padrão para caracterização da amostra. Para verificação das correlações entre os valores de volume, espessura cortical e relaxometria das estruturas de interesse e a idade, bem como, com os escores dos testes de função executiva e escolaridade, foi utilizada a correlação de Pearson e os resultados foram expressos em Tabelas e gráficos.

Para análise dos dados foram utilizados o software MedCALc, versão 9.3 e excel.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos experimentais do estudo foram elaborados e desenvolvidos respeitando as diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos respeitando a Declaração de Helsinki de 1964.

Antes de iniciar a análise dos dados, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, CAAE nº: 18400713.0.0000.5208 (ANEXO A).

6 RESULTADOS

A análise foi iniciada com a etapa de triagem e caracterização da amostra de acordo os critérios de inclusão. Dos 60 registros fornecidos seis foram excluídos, pois não possuíam a bateria neuropsicológica completa e três por serem sinistros (canhotos).

Finalizada a etapa de triagem, foi realizada uma análise exploratória dos dados a fim de caracterizar a amostra do estudo e início das análises estruturais. As Tabelas a seguir sumarizam os resultados desta análise.

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Dados demográficos	
Amostra (n)	51
Idade (média)	68,75± 6,46
Escolaridade (média em anos)	7,57 ± 4,6
Gênero	
Feminino	37 (72,5%)
Masculino	14 (27,4%)
Dominância manual	51 (100%) destros

Para responder aos primeiros objetivos foram identificadas as alterações estruturais que mais se correlacionam com a variável idade. As Tabelas a seguir mostram os coeficientes de correlação de Pearson entre a idade e as diferentes variáveis analisadas. Para este estudo, foram consideradas as correlações moderadas ($0,3 \leq r \leq 0,7$) e fortes ($r > 0,7$).

Tabela 2. Coeficientes de correlação de Pearson entre idade e medidas das áreas corticais de interesse do córtex pré-frontal ventromedial. Destacam-se em vermelho, valores em que a correlação foi de moderada a forte e $p < 0,05$.

	Volume	Espessura cortical	Relaxometria
Córtex orbitofrontal medial esquerdo	-0,40	-0,38	0,50
Córtex orbitofrontal medial direito	-0,30	-0,36	0,45
Córtex orbitofrontal lateral esquerdo	-0,38	-0,50	0,50
Córtex orbitofrontal lateral direito	-0,41	-0,45	0,55
Giro do cíngulo – porção anterior esquerdo	-0,17	-0,30	0,43
Giro do cíngulo – porção anterior direito	-0,22	-0,30	0,42
Polo frontal esquerdo	-0,51	-0,50	0,50
Polo frontal direito	-0,24	-0,40	0,39

Nós podemos observar que a maioria das regiões do córtex ventromedial apresentou correlação moderada em relação ao volume, exceto o giro do cíngulo direito e esquerdo e o polo frontal direito. Em relação a análise de espessura cortical e de relaxometria, todas as áreas pertencentes ao córtex ventromedial mostraram correlação moderada com a idade.

Como pode ser observada, a região do córtex orbitofrontal medial direito apresentou correlação moderada com todas as análises realizadas. Segue abaixo, gráficos que facilitam visualização deste acontecimento.

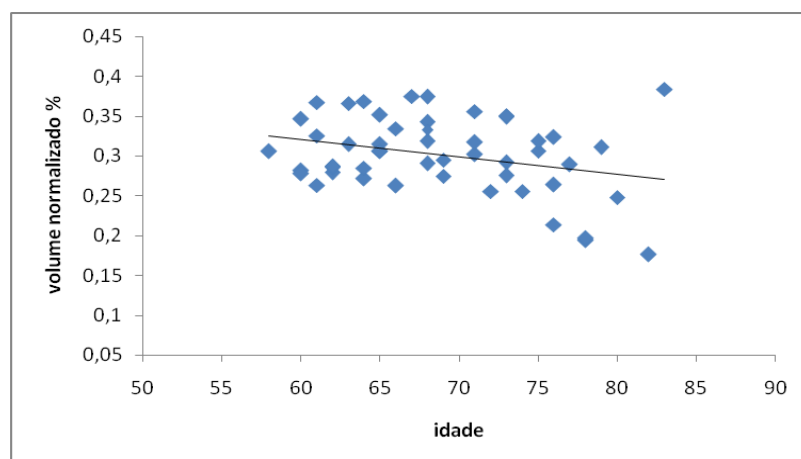


Gráfico 1. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume normalizado (%) do córtex orbitofrontal medial direito. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

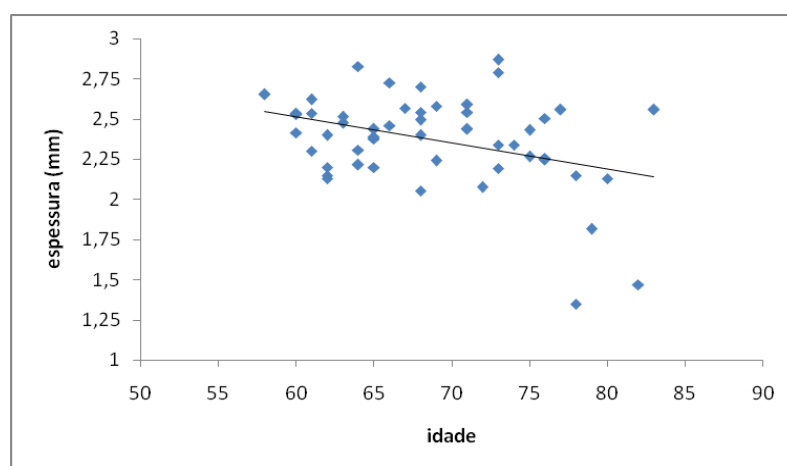


Gráfico 2. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a espessura cortical (mm) do córtex orbitofrontal medial direito. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

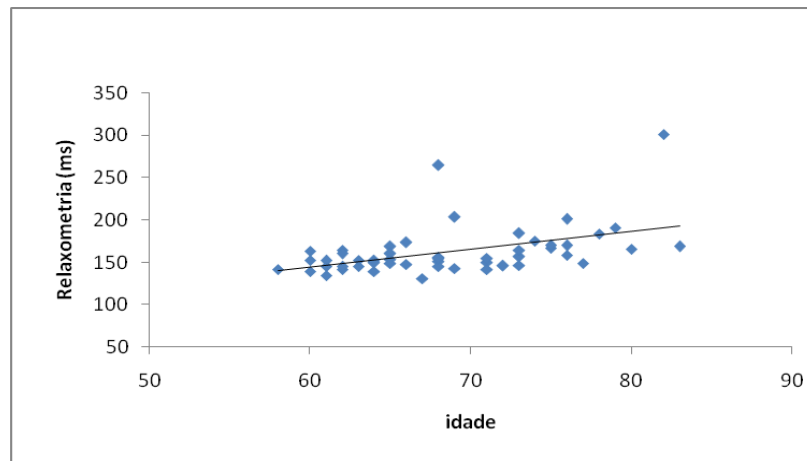


Gráfico 3. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria (ms) do córtex orbitofrontal medial direito. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

Tabela 3. Coeficientes de correlação de Pearson entre idade e medidas das áreas corticais de interesse do córtex pré-frontal dorsolateral. Destacam-se em vermelho, valores em que a correlação foi moderada.

	Volume	Espessura cortical	Relaxometria
Giro frontal superior esquerdo	-0,46	-0,56	0,51
Giro frontal superior direito	-0,43	-0,54	0,54
Giro frontal médio – porção rostral esquerdo	-0,19	-0,55	0,59
Giro frontal médio – porção rostral direito	-0,25	-0,57	0,57
Giro frontal médio – porção caudal esquerdo	-0,30	-0,52	0,46
Giro frontal médio – porção caudal direito	-0,16	-0,42	0,44

As medidas de volume do córtex dorsolateral que apresentaram correlação moderada com a idade foram o giro frontal superior direito e esquerdo e giro frontal médio esquerdo (porção caudal). Na análise de espessura cortical e de relaxometria, todas as áreas pertencentes ao córtex pré-frontal dorsolateral mostraram correlação moderada com a idade.

A região do giro frontal superior esquerdo apresentou correlação moderada com todas as análises realizadas. Seguem abaixo, gráfico que facilitam visualização deste resultado.

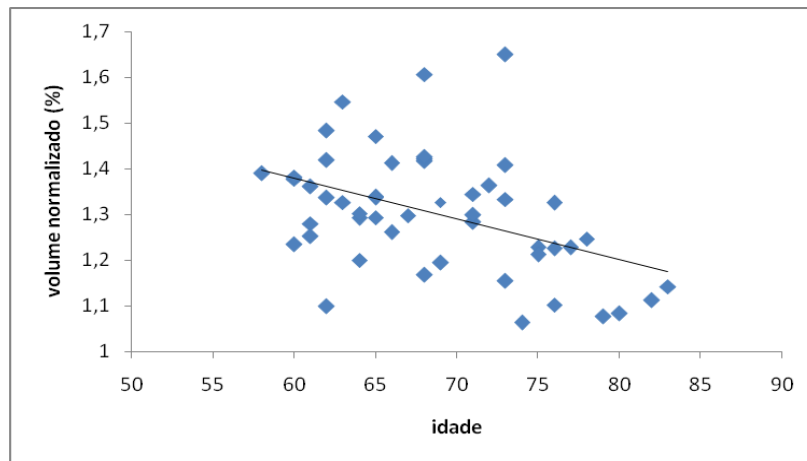


Gráfico 4. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume normalizado (%) do giro frontal superior esquerdo. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

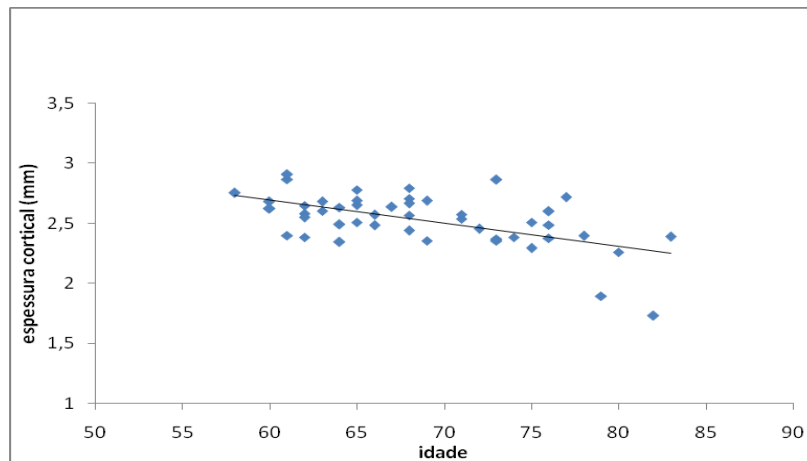


Gráfico 5. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a espessura cortical (mm) do giro frontal superior esquerdo. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

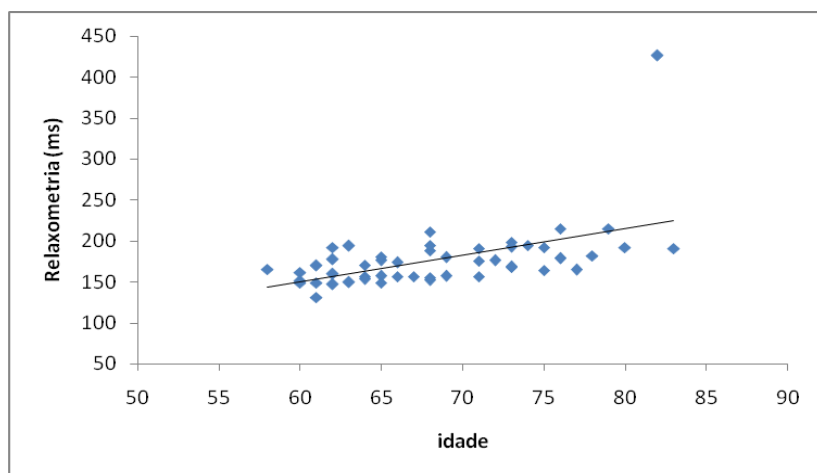


Gráfico 6. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria (ms) do giro frontal superior esquerdo. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

Tabela 4. Coeficientes de correlação de Pearson entre idade e medidas das áreas corticais de interesse do córtex pré-frontal ventrolateral. Destacam-se em vermelho, valores em que a correlação foi moderada.

	Volume	Espessura cortical	Relaxometria
Giro frontal inferior (parte orbital) esquerdo	-0,10	-0,37	0,40
Giro frontal inferior (parte orbital) direito	-0,21	-0,39	0,55
Giro frontal inferior (parte triangular) esquerdo	-0,40	-0,40	0,45
Giro frontal inferior (parte triangular) direito	-0,34	-0,57	0,41
Giro frontal inferior (parte opercular) esquerdo	-0,15	-0,55	0,43
Giro frontal inferior (parte opercular) direito	-0,18	-0,51	0,45

Os volumes analisados da região ventrolateral do córtex pré-frontal que apresentaram correlação moderada com a idade foram apenas os volumes do giro frontal inferior direito e esquerdo (parte triangular). Porém na análise de espessura cortical e de relaxometria, todas as áreas do córtex pré-frontal ventrolateral mostraram correlação moderada com a idade.

Como pode ser observado a região do giro frontal inferior (parte triangular) direito apresentou correlação moderada em todas as análises. Segue abaixo, gráfico que facilita visualização deste resultado.

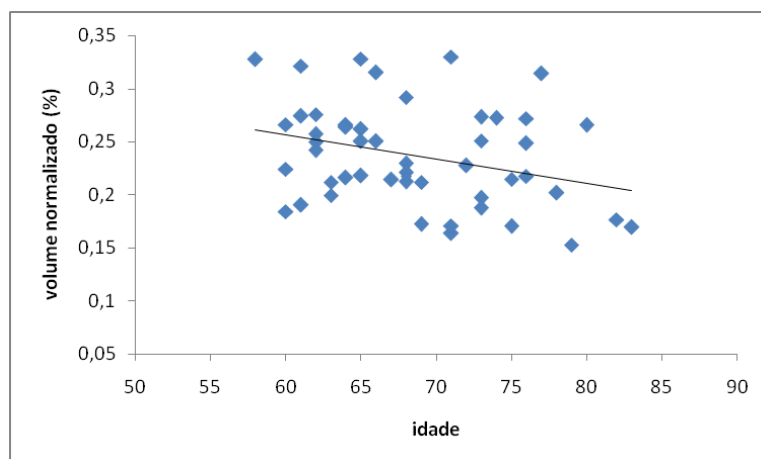


Gráfico 7. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume normalizado (%) do giro frontal inferior (parte triangular) direito. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

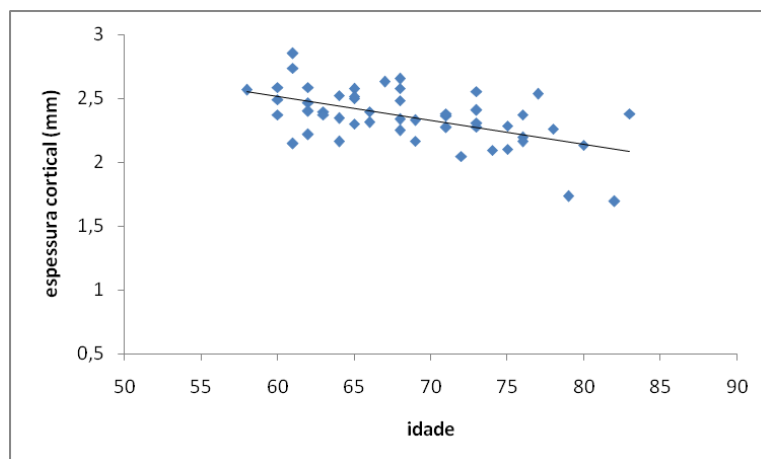


Gráfico 8. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a espessura cortical (mm) do giro frontal inferior (parte triangular) direito. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

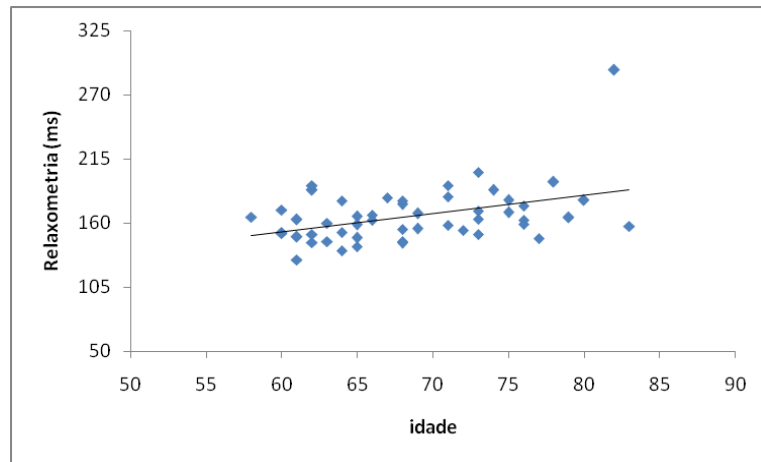


Gráfico 9. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria (ms) do giro frontal inferior (parte triangular) direito. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

Tabela 5. Coeficientes de correlação de Pearson entre idade e medidas do sistema límbico. Destacam-se em vermelho, valores em que a correlação foi moderada.

	Volume	Espessura cortical	Relaxometria
Tálamo esquerdo	-0,06	-	0,43
Tálamo direito	-0,50	-	0,21
Hipocampo esquerdo	-0,06	-	0,46
Hipocampo direito	-0,24	-	0,43
Giro parahipocampal esquerdo	-0,16	-0,48	0,38
Giro parahipocampal direito	-0,08	-0,51	0,30
Amígdala esquerda	0,01	-	0,30
Amígdala direita	0,03	-	0,44
Córtex entorrinal esquerdo	-0,30	-0,47	0,54
Córtex entorrinal direito	-0,30	-0,45	0,42
Istmo do giro do cíngulo esquerdo	-0,30	-0,46	0,46
Istmo do cíngulo direito	-0,33	-0,49	0,57
Lobo temporal região medial esquerda	-0,41	-0,49	0,53
Lobo temporal - região medial direita	-0,48	-0,50	0,47

A avaliação da correlação entre volume e idade mostrou-se moderada para o tálamo e amígdala direita, córtex entorrinal direito e esquerdo, istmo do cíngulo direito e esquerdo e lobo temporal medial (região medial) direito e esquerdo. Todas as regiões corticais do sistema límbico apresentaram correlação moderada com a idade para a análise de espessura e estas mesmas regiões, mostraram mesmo comportamento na análise por relaxometria. Ainda na análise por relaxometria, áreas não corticais apresentaram correlação moderada com a idade como: tálamo esquerdo, hipocampo direito e esquerdo e amígdala direita e esquerda.

Como pode ser observada, a região do córtex entorrinal esquerdo apresentou correlação moderada em todas as análises. Segue abaixo, gráfico que facilita visualização deste resultado.

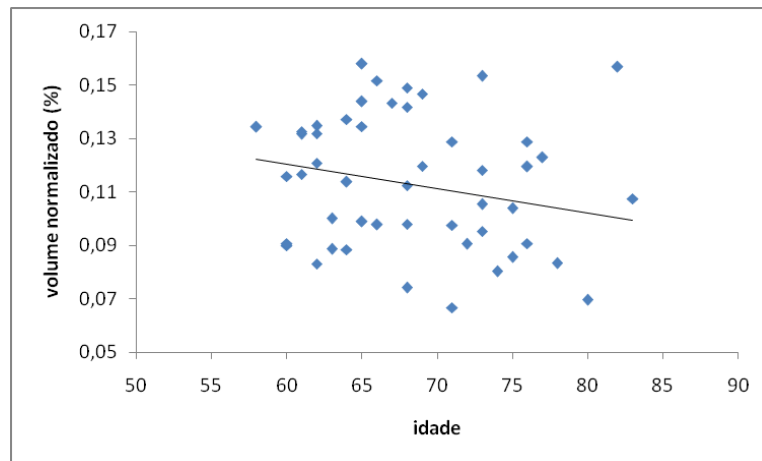


Gráfico 10. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume normalizado do córtex entorrinal esquerdo. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

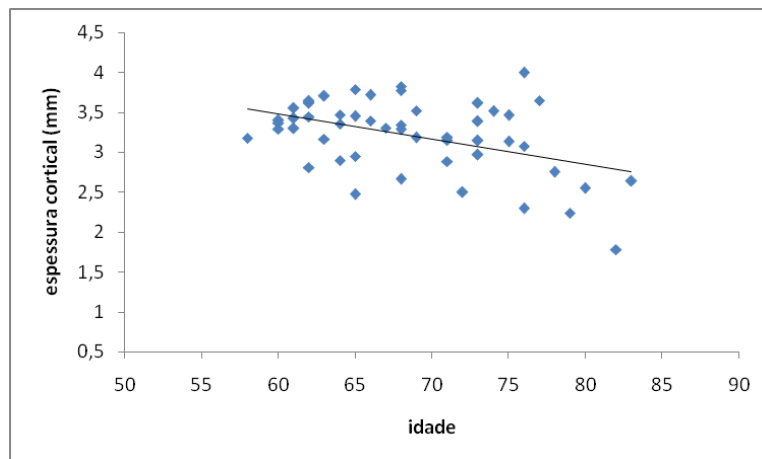


Gráfico 11. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a espessura cortical do córtex entorrinal esquerdo. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

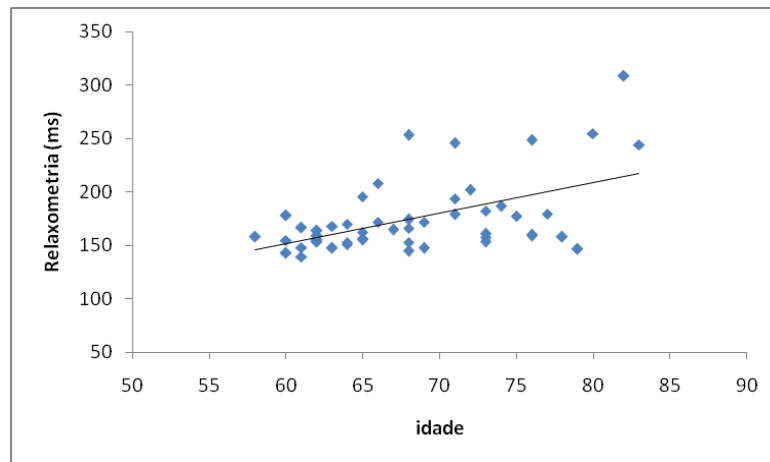


Gráfico 12. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus e relaxometria (ms) do córtex entorrinal esquerdo. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

Tabela 6. Coeficientes de correlação de Pearson entre idade e medidas do estriado.
Destacam-se em vermelho, valores em que a correlação foi moderada.

	Volume	Espessura cortical	Relaxometria
Caudado esquerdo	-0,01	-	0,12
Caudado direito	-0,01	-	0,18
Putâmen esquerdo	-0,35	-	0,30
Putâmen direito	-0,45	-	0,16
Núcleo Accumbens esquerdo	-0,19	-	-0,07
Núcleo Accumbens direito	-0,49	-	0,04

Observa-se que a correlação entre volume e idade foi moderada no putâmen (direito e esquerdo) e núcleo accumbens direito. A análise por relaxometria apresentou correlação moderada com a idade apenas no putâmen esquerdo.

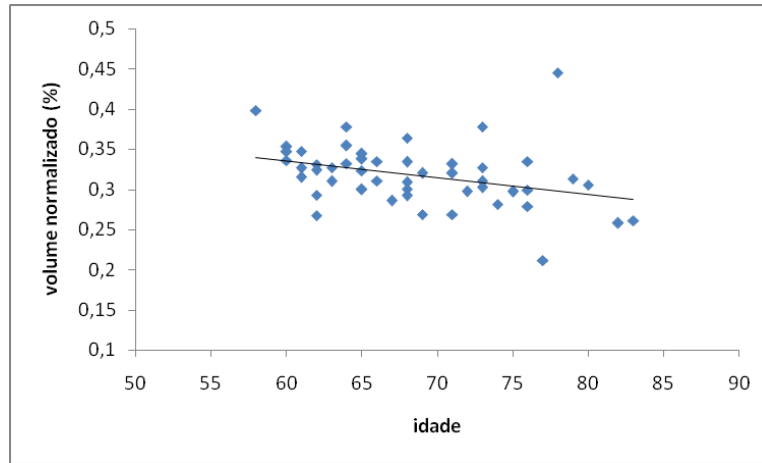


Gráfico 13. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus o volume normalizado (%) do putâmem esquerdo. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

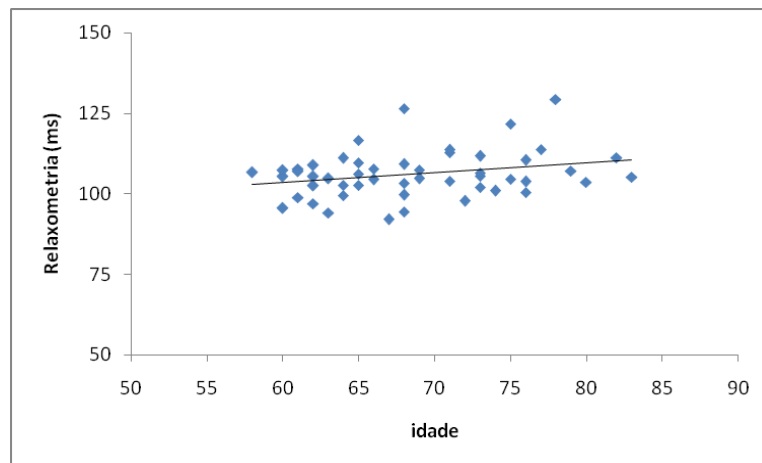


Gráfico 14. Gráfico de dispersão mostrando a idade versus a relaxometria (ms) do putâmem esquerdo. É possível observar a reta que representa o modelo linear ajustado à situação.

Tabela 7. Coeficientes de correlação de Pearson entre idade e medidas das áreas corticais de interesse do cerebelo. Destacam-se em vermelho, valores em que a correlação foi de moderada a forte.

	Volume	Espessura cortical	Relaxometria
Substância branca cerebelar esquerda	-0,15	-	0,22
Substância branca cerebelar direita	-0,24	-	0,24
Córtex cerebelar esquerdo	0,02	-	0,31
Córtex cerebelar direito	-0,03	-	0,34

Os volumes cerebelares corticais e de substância branca mostraram fraca correlação com a idade. Já o tempo de relaxação apresentou correlação moderada e positiva apenas na região do córtex cerebelar.

Nosso estudo também objetivou analisar se as alterações observadas com a idade também ocorrem sobre o funcionamento executivo através de teste de Stroop e do teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST). A seguir, as tabelas ilustram estes resultados de acordo com cada item avaliado nos respectivos testes.

Tabela 8. Resultado entre a correlação das regiões do córtex ventromedial e as medidas de função executiva. Os valores em vermelho destacam as medidas que apresentaram correlação moderada.

Córtex ventromedial		Teste de Stroop			Teste Wisconsin de Classificação de Cartas				
		C	D	W	Acertos	Erros	Erros não perseverativos	Erros perseverativos	Respostas perseverativas
Córtex orbitofrontal medial esquerdo	Volume*	-0,16	-0,01	0,02	-0,15	0,17	0,00	0,18	0,18
	Espessura*	-0,24	-0,30	0,00	0,01	-0,01	-0,10	0,07	0,08
	Relaxometria*	0,30	0,41	0,14	-0,13	0,16	0,07	0,10	0,08
Córtex orbitofrontal medial direito	Volume*	-0,23	-0,21	-0,11	0,12	-0,07	0,17	-0,10	-0,08
	Espessura*	-0,23	-0,24	-0,05	0,06	-0,04	-0,01	0,00	0,00
	Relaxometria*	0,17	0,34	0,07	-0,18	0,18	0,09	0,15	0,14
Córtex orbitofrontal lateral esquerdo	Volume *	-0,39	-0,30	-0,15	0,16	-0,17	0,13	-0,19	-0,18
	Espessura *	-0,19	-0,24	0,00	0,03	-0,01	-0,08	0,03	0,03
	Relaxometria*	0,19	0,30	0,02	-0,04	0,02	0,07	-0,04	-0,05
Córtex orbitofrontal lateral direito	Volume*	-0,36	-0,38	-0,25	0,13	-0,08	0,08	-0,10	-0,09
	Espessura*	-0,33	-0,30	-0,11	0,07	-0,06	-0,06	-0,02	-0,02
	Relaxometria*	0,30	0,37	0,12	-0,13	0,13	0,03	0,08	0,06
Giro cingulado -	Volume	-0,11	-0,31	-0,06	0,10	-0,08	0,10	-0,12	-0,12

Porção anterior esquerdo	Espessura*	-0,16	-0,18	0,09	-0,03	0,07	0,06	0,04	0,05
	Relaxometria	0,30	0,43	0,18	-0,10	0,12	0,09	0,08	0,07
Giro cingulado Porção anterior direito	Volume	-0,19	-0,31	-0,18	0,00	0,01	-0,08	0,04	0,04
	Espessura*	-0,20	-0,30	0,07	0,01	-0,03	-0,12	0,04	0,05
	Relaxometria	0,30	0,43	0,18	-0,10	0,12	0,09	0,08	0,07
Polo frontal esquerdo	Volume*	-0,07	-0,09	0,02	0,06	-0,01	0,11	-0,06	-0,04
	Espessura*	0,08	0,04	0,21	-0,09	0,13	-0,12	0,17	0,18
	Relaxometria*	0,23	0,06	0,16	-0,03	0,02	0,03	0,01	-0,01
Polo frontal direito	Volume	0,02	0,16	0,13	-0,16	0,16	-0,08	0,20	0,21
	Espessura*	0,00	-0,02	0,09	0,00	-0,01	-0,09	0,04	0,04
	Relaxometria*	0,16	0,23	0,06	-0,03	0,02	0,03	0,01	-0,01

*Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com a idade

+ Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com escolaridade

Na análise através do teste de Stroop, nenhuma área do córtex ventromedial demonstrou correlação com o item w do teste.

A medida de interferência em sua grande maioria, também demonstrou correlação fraca com as áreas de interesse. O item do teste que apresentou maior número de correlações foi o item D do teste.

Pela avaliação do WCST, houve correlação fraca entre a todas as regiões do córtex pré-frontal ventromedial e as medidas analisadas.

Tabela 9. Resultado entre a correlação das regiões do córtex pré-frontal dorsolateral e as medidas de função executiva.

Os valores em vermelho destacam as medidas que apresentaram correlação moderada.

Córtex dorsolateral		Teste de Stroop			Teste Wisconsin de Classificação de Cartas				
		C	D	W	Acertos	Erros	Erros não perseverativos	Erros perseverativos	Respostas perseverativos
Giro frontal superior esquerdo	Volume*	-0,30	-0,30	-0,30	0,07	-0,06	0,17	-0,10	-0,11
	Espessura*	-0,26	-0,30	-0,06	0,06	-0,06	-0,09	-0,03	-0,02
	Relaxometria*	0,30	0,43	0,19	-0,07	0,08	0,14	0,04	0,03
Giro frontal superior direito	Volume*	-0,33	-0,16	-0,19	0,14	-0,13	0,18	-0,22	-0,24
	Espessura*,+	-0,26	-0,30	-0,09	0,06	-0,07	-0,13	-0,03	-0,02
	Relaxometria*	0,23	0,31	0,15	-0,11	0,11	0,07	0,11	0,11
Giro frontal médio porção rostral - esquerdo	Volume	-0,12	-0,06	-0,15	-0,01	0,06	0,43	-0,11	-0,15
	Espessura *	-0,25	-0,19	-0,02	-0,03	0,02	-0,05	0,06	0,06
	Relaxometria*	0,30	0,30	0,03	0,01	0,00	0,18	-0,07	-0,08
Giro frontal médio porção rostral - direito	Volume	0,21	0,03	0,14	-0,06	0,10	0,39	-0,02	-0,02
	Espessura *	-0,19	-0,19	0,06	-0,01	0,02	-0,07	0,06	0,06
	Relaxometria*	0,30	0,33	0,12	-0,11	0,12	-0,03	0,14	0,14
Giro frontal médio	Volume*	-0,09	-0,12	-0,13	0,20	-0,21	0,06	-0,22	-0,19

porção caudal - esquerdo	Espessura*	-0,32	-0,41	-0,09	0,12	-0,12	-0,25	-0,03	-0,01
	Relaxometria	0,30	0,30	0,10	0,06	-0,05	0,22	-0,10	-0,09
Giro frontal médio porção caudal - direito	Volume	-0,25	-0,25	-0,23	-0,05	0,01	0,04	-0,01	0,00
	Espessura*,+	-0,33	-0,39	-0,18	0,14	-0,13	-0,12	-0,08	-0,07
	Relaxometria	0,21	0,33	0,08	-0,15	0,17	0,08	0,15	0,14

*Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com a idade

+ Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com escolaridade

Não houve correlação moderada entre as áreas do córtex dorsolateral e a medida de interferência no teste de Stroop. Em relação às demais análises do teste, os itens C e D foram os que demonstraram maior número de correlação moderada com as regiões do córtex dorsolateral.

Na análise pelo WCST, apenas a análise dos erros não perseverativos mostraram correlação moderada, mais especificamente através do giro frontal médio direito e esquerdo.

Tabela 10. Resultado entre a correlação das regiões do córtex ventrolateral e as medidas de função executiva. Os valores em vermelho destacam as medidas que apresentaram correlação moderada.

Córtex ventrolateral		Teste de Stroop			Teste Wisconsin de Classificação de Cartas				
		C	D	W	Acertos	Erros	Erros não perseverativos	Erros perseverativos	Respostas perseverativas
Giro frontal inferior (parte orbital) esquerda	Volume	-0,16	-0,24	-0,13	0,08	-0,08	0,11	-0,06	-0,03
	Espessura*	-0,20	-0,16	-0,07	0,14	-0,14	-0,13	-0,08	-0,08
	Relaxometria	0,23	0,15	0,25	-0,16	0,17	-0,25	0,30	0,30
Giro frontal inferior (parte orbital) Direita	Volume	-0,31	-0,14	-0,07	0,01	-0,03	-0,09	0,03	0,03
	Espessura*	-0,17	-0,23	-0,00	0,08	-0,07	-0,17	-0,00	0,01
	Relaxometria*	0,08	0,06	0,09	-0,34	0,30	-0,19	0,37	0,37
Giro frontal inferior (parte triangular) esquerda	Volume*	-0,06	-0,15	-0,06	0,07	-0,03	0,08	-0,02	0,00
	Espessura *	-0,30	-0,16	-0,09	0,05	-0,1	-0,12	-0,04	-0,04
	Relaxometria*	0,38	0,21	0,17	0,06	-0,01	0,12	-0,07	-0,08
Giro frontal inferior (parte triangular)	Volume	-0,13	-0,11	0,04	0,15	-0,13	0,19	-0,19	-0,17

Giro frontal inferior (parte opercular) esquerda	Espessura *	-0,3	-0,24	0,00	0,06	-0,06	-0,10	-0,01	-0,01
	Relaxometria*	0,31	0,09	0,06	0,18	-0,14	0,12	-0,21	-0,22
	Volume	0,09	0,05	0,06	0,01	0,02	0,22	-0,07	-0,08
	Espessura*	-0,30	-0,32	-0,08	0,03	-0,02	-0,1	0,00	0,00
Giro frontal inferior (parte opercular) direita	Relaxometria*	0,17	0,34	0,02	0,11	-0,10	0,06	-0,13	-0,14
	Volume	-0,10	-0,16	-0,07	0,00	0,01	-0,15	0,05	0,03
	Espessura*	-0,30	-0,30	-0,03	0,01	-0,01	-0,25	0,08	0,09
	Relaxometria*	0,06	0,12	-0,04	0,03	-0,05	0,15	-0,12	-0,13

*Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com a idade

+ Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com escolaridade

Na análise de correlação entre as medidas do teste de Stroop e as áreas que constituem o córtex ventrolateral, o item W apresentou apenas correlação fraca. As demais medidas pelo teste apresentam correlação moderada na minoria das áreas de estudo.

Através da análise de correlação pelo WCST e as áreas do córtex ventrolateral, observa-se que apenas o giro formos inferior (parte orbital) esquerdo e direito apresentaram correlação moderada com alguns parâmetros do teste, em comum ambos apresentaram correlação moderada e positiva entre erros perseverativos e respostas perseverativas.

Tabela 11. Resultado entre a correlação das regiões do sistema límbico e as medidas de função executiva. Os valores em vermelho destacam as medidas que apresentaram correlação moderada.

Sistema Límbico		Teste de Stroop			Teste Wisconsin de Classificação de Cartas				
		C	D	W	Acertos	Erros	Erros não perseverativos	Erros perseverativos	Respostas perseverativas
Tálamo esquerdo	Volume	-0,16	-0,24	-0,13	0,08	-0,08	0,11	-0,06	-0,03
	Espeçura								
	Relaxometria*	0,23	0,15	0,25	-0,16	0,17	-0,25	0,30	0,30
Tálamo direito	Volume*	-0,31	-0,14	-0,07	0,01	-0,03	-0,09	0,03	0,03
	Espeçura								
	Relaxometria	0,08	0,06	0,09	-0,34	0,30	-0,19	0,37	0,37
Hipocampo esquerdo	Volume	-0,06	-0,15	-0,06	0,07	-0,03	0,08	-0,02	0,00
	Espeçura								
	Relaxometria*	0,38	0,21	0,17	0,06	-0,01	0,12	-0,07	-0,08
Hipocampo direito	Volume	-0,13	-0,11	0,04	0,15	-0,13	0,19	-0,19	-0,17
	Espeçura								
	Relaxometria*	0,31	0,09	0,06	0,18	-0,14	0,12	-0,21	-0,22
Giro parahipocampal esquerdo	Volume	0,09	0,05	0,06	0,01	0,02	0,22	-0,07	-0,08

	Espeçura								
	Relaxometria*	0,17	0,34	0,02	0,11	-0,10	0,06	-0,13	-0,14
Giro parahipocampal direito	Volume	-0,10	-0,16	-0,07	0,00	0,01	-0,15	0,05	0,03
	Espeçura								
	Relaxometria*	0,06	0,12	-0,04	0,03	-0,05	0,15	-0,12	-0,13
	Volume	0,12	0,09	0,14	-0,13	0,16	-0,10	0,17	0,15
Amígdala esquerda	Espeçura								
	Relaxometria	0,26	0,34	0,20	-0,03	0,01	0,01	0,00	-0,02
	Volume	-0,01	0,19	0,07	0,10	-0,04	0,12	-0,09	-0,09
	Espeçura								
Amígdala direita	Relaxometria*	0,30	0,19	0,12	0,09	-0,07	0,16	-0,18	-0,20
	MTR	-0,20	-0,10	-0,17	0,30	-0,23	0,07	-0,25	-0,30
	MTR substância branca								
	Volume*	-0,18	0,09	0,06	-0,02	0,03	0,10	0,01	0,02
Córtex entorrinal esquerdo	Espeçura *	-0,11	-0,26	0,04	0,09	-0,11	-0,19	0,01	0,02
	Relaxometria*	0,07	0,25	0,01	-0,11	0,08	-0,16	0,09	0,09
Córtex entorrinal direito	Volume*	-0,11	-0,30	-0,13	0,22	-0,18	-0,11	-0,14	-0,16

	Esessura*	-0,13	-0,22	0,04	0,17	-0,18	-0,16	-0,06	-0,05
	Relaxometria*	0,06	-0,01	-0,01	-0,02	-0,04	-0,08	-0,02	-0,02
	Volume*	-0,12	0,04	0,15	0,11	-0,06	0,14	-0,12	-0,15
Istmo do cíngulo esquerdo	Esessura* ⁺	-0,38	-0,34	-0,19	0,10	-0,10	0,00	-0,12	-0,11
	Relaxometria* ⁺	0,24	0,34	0,15	-0,15	0,18	-0,04	0,22	0,22
	Volume*	-0,13	-0,13	0,01	-0,06	0,04	0,11	-0,02	-0,02
Istmo do cíngulo direito	Esessura* ⁺	-0,38	-0,34	-0,14	0,09	-0,09	-0,13	-0,06	-0,05
	Relaxometria* ⁺	0,32	0,21	0,16	-0,30	0,22	-0,01	0,24	0,23
	Volume*	-0,09	-0,07	-0,06	0,30	0,30	0,17	-0,37	-0,38
Lobo temporal – região medial esquerda	Esessura*	-0,26	-0,33	-0,06	0,09	-0,11	-0,15	-0,02	-0,02
	Relaxometria*	0,30	0,40	0,11	-0,06	0,09	0,25	-0,02	-0,04
	Volume*	-0,30	-0,31	-0,22	0,20	-0,16	0,14	-0,20	-0,20
Lobo temporal – região medial direita	Esessura* ⁺	-0,30	-0,37	-0,11	0,15	-0,14	-0,11	-0,08	-0,07
	Relaxometria*	0,25	0,30	0,06	-0,01	0,02	0,07	0,00	-0,01
	Volume*	-0,09	-0,07	-0,06	0,30	0,30	0,17	-0,37	-0,38

*Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com a idade

⁺ Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com escolaridade

A análise através do teste de Stroop apresentou algumas áreas com correlação moderada do teste com o sistema límbico. Correlação na medida de interferência foi observada no istmo do cíngulo direito e giro parahipocampal direito e esquerdo. Porém maior número de correlação foi observado no item W do teste.

A análise pelo WCST apresentou correlação moderada o tálamo direito e esquerdo, amígdala direita, istmo do cíngulo e lobo temporal medial direito.

Tabela 12. Resultado entre a correlação das regiões do estriado e as medidas de função executiva. Os valores em vermelho destacam as medidas que apresentaram correlação moderada.

Estriado		Teste de Stroop			Teste Wisconsin de Classificação de Cartas				
		C	D	W	Acertos	Erros	Erros não perseverativos	Erros perseverativos	Respostas perseverativas
Caudado esquerdo	Volume	0,04	-0,05	0,10	-0,10	0,05	-0,14	0,10	0,09
	Espeçura								
	Relaxometria	0,13	0,30	0,19	-0,12	0,15	-0,13	0,22	0,20
Caudado direito	Volume	-0,05	-0,03	0,09	-0,12	0,04	-0,19	0,11	0,10
	Espeçura								
	Relaxometria	0,15	-0,05	0,04	-0,11	0,02	0,04	0,01	0,01
Putâmem esquerdo	Volume *	0,04	-0,02	0,16	-0,07	0,09	-0,06	0,11	0,11
	Espeçura								
	Relaxometria*	0,13	0,14	0,16	-0,34	0,30	-0,11	0,32	0,32
Putâmem direito	Volume*	-0,14	-0,14	-0,04	0,17	-0,16	-0,07	-0,15	-0,14
	Espeçura								
	Relaxometria	-0,01	0,12	0,09	-0,32	0,30	-0,30	0,35	0,36

Núcleo accumbens esquerdo	Volume	0,07	0,03	0,12	0,02	0,02	-0,05	0,07	0,05
	Espeçura								
	Relaxometria ⁺	0,04	0,14	0,14	-0,32	0,30	-0,33	0,43	0,45
Núcleo accumbens direito	Volume*	-0,31	-0,14	-0,07	0,01	-0,03	-0,09	0,03	0,03
	Espeçura								
	Relaxometria	0,03	0,18	0,17	-0,45	0,39	-0,33	0,52	0,53

*Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com a idade

⁺ Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com escolaridade

Apenas o núcleo accumbens direito apresentou correlação moderada com o teste de Stroop e apenas no item C do teste.

Na análise pelo WCST, putâmen direito e esquerdo e núcleo accumbens direito e esquerdo apresentaram correlação moderada com todos os itens do teste exceto que o putamen esquerdo que não apresentou correlação moderada para os erros não perseverativos.

Tabela 13. Resultado entre a correlação do córtex cerebelar e substância branca cerebelar as medidas de função executiva. Os valores em vermelho destacam as medidas que apresentaram correlação moderada.

Cerebelo		Teste de Stroop			Teste Wisconsin de Classificação de Cartas				
		C	D	W	Acertos	Erros	Erros não perseverativos	Erros perseverativos	Respostas perseverativos
Córtex cerebelar esquerdo	Volume	-0,07	0,17	0,02	0,10	-0,05	-0,04	-0,03	-0,04
	Espessura								
	Relaxometria*	0,23	0,02	0,00	-0,05	0,04	0,04	0,03	0,02
Córtex cerebelar direito	Volume	-0,01	0,19	0,07	0,10	-0,04	0,12	-0,09	-0,09
	Espessura								
	Relaxometria*	0,24	0,07	0,05	-0,12	0,08	-0,01	0,08	0,06
Substância branca cerebelar esquerda	Volume	-0,10	-0,08	0,01	0,19	-0,18	0,21	-0,25	-0,23
	Espessura								
	Relaxometria	0,10	-0,02	-0,06	-0,12	0,07	-0,07	0,11	0,10
Substância branca cerebelar direita	Volume	-0,11	0,04	-0,13	0,15	-0,13	0,19	-0,19	-0,17
	Espessura								
	Relaxometria*	0,08	0,04	-0,02	-0,20	0,15	-0,19	0,23	0,23

*Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com a idade

+ Parâmetro que apresentou correlação de Pearson moderada com escolaridade.

Na análise do cerebelo, não foi observada qualquer correlação moderada no teste de Stroop como também no teste WCST.

7 DISCUSSÃO

Para simplificar a leitura deste capítulo, o dividimos em partes relacionadas aos objetivos específicos da pesquisa.

Atrofia Relacionada ao Envelhecimento e Detectável através da Volumetria

Em nosso estudo realizamos a análise de imagem por ressonância magnética multissequencial para inferir as alterações estruturais, promovidas pelo envelhecimento saudável, em regiões envolvidas no processo de tomada de decisão. O primeiro objetivo foi avaliar a existência de atrofia nessas regiões. Como resultado observamos que existe uma perda volumétrica progressiva no córtex pré-frontal, sendo a mais acentuada no pólo frontal esquerdo, sistema límbico, sendo o tálamo direito a região com maior comprometimento, e regiões do estriado, sendo o núcleo accumbens direito o mais sensível. Determinadas regiões mostram-se mais preservadas como pólo frontal e a porção caudal do giro frontal médio, pertencentes ao hemisfério direito; tálamo e o núcleo accumbens, somente os do hemisfério esquerdo; e, bilateralmente, o giro do cíngulo anterior, a porção rostral do giro frontal médio, hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, núcleo caudado, cerebelo, parte orbital e opercular do giro frontal inferior. Algumas dessas alterações volumétricas mostraram-se relacionadas ao controle inibitório, mais especificamente, as alterações no córtex entorrinal, córtex orbitofrontal lateral, giro frontal superior, accumbens e lobo temporal medial.

Já é sabido que o cérebro sofre mudanças ao longo da vida e que a atrofia cerebral constitui a alteração mais frequente durante o envelhecimento, ocorrendo em estruturas cerebrais diversas e principalmente do lobo frontal com impacto sobre as funções cognitivas. Desta forma, a volumetria por IRM pode ser vista como uma ferramenta bastante sensível e válida neste tipo de avaliação (RAZ *et al.*, 2010; PAUL *et al.*, 2009; BERGFELD *et al.*, 2010, KAUP *et al.* 2011; SAWIAK, PICQ, DHENAIN, 2014). De acordo com Fjell e Walhovd (2010) as principais alterações de volume cortical, decorrentes do envelhecimento acontecem por consequência da diminuição do tamanho dos neurônios, pelas reduções das espinhas sinápticas, pelo menor número de sinapses e redução no comprimento dos axônios mielinizados podendo chegar a 50% do seu comprimento normal. Outro aspecto importante é a

diminuição de dopamina e da densidade dos seus receptores no córtex pré-frontal, o que também contribui para deterioração das funções cognitivas em idosos e alterações de tomada de decisão baseada em recompensa (BACKMAN e FARDE, 2005; MELL *et al.* 2009, BUITENWEG, MURRE e RIDDERINKHOF, 2012).

As alterações volumétricas do córtex pré-frontal ventromedial e dorsolateral, encontradas neste trabalho, foram semelhantes aos achados dos estudos realizados por Raz *et al.* (1997), Taki *et al.* (2011) e, mais recentemente, Peele e colaboradores (2012). Estes pesquisadores realizaram estudos transversais em grupos com um número representativo de indivíduos. Através também da análise de correlação, eles encontraram uma forte correlação negativa entre a idade e o volume do córtex pré-frontal, principalmente o córtex dorsolateral, no córtex frontal inferior e o córtex orbitofrontal, o mesmo não aconteceu com o giro do cíngulo. Nosso estudo, no entanto, propõe uma análise mais detalhada das estruturas, avaliando suas sub-regiões, de forma que na análise do córtex dorsolateral, as subáreas que apresentaram correlação significativa com a idade foram o giro frontal superior (direito e esquerdo) e giro frontal médio esquerdo (porção caudal). As alterações encontradas no giro frontal inferior parecem ocorrer, mais especificamente, na região da parte triangular. A análise volumétrica do giro do cíngulo anterior (direito e esquerdo) em nosso estudo não apresentou correlação com a idade, semelhante aos achados de Raz *et al.*, inclusive mostrando-se com valor de r semelhante.

Complementando os achados de Raz e colaboradores, Kalpuzos *et al* (2009) realizaram estudo estrutural e funcional através de MRI e tomografia por emissão de pósitrons (PET) em 45 indivíduos saudáveis, destros com idade entre 20 e 83 anos e média de 49,9 anos. O córtex frontal (principalmente córtex pré-frontal dorsolateral e orbitofrontal) foi a região estudada de alterações funcionais e estruturais mais significativas com o passar da idade. Regiões como o tálamo, hipocampo e córtex cingulado apresentaram apenas menor atividade metabólica, sem alteração de volume. Através da análise funcional, o estudo observou que a região do córtex pré-frontal juntamente com o córtex cingulado anterior foram as regiões com maior efeito metabólico (diminuição do metabolismo) relacionado ao envelhecimento normal. Estes dados, do ponto de vista estrutural, assemelham-se aos nossos na preservação hipocampal e do córtex cingulado.

De uma forma geral, os resultados encontrados em relação ao córtex pré-frontal estão de acordo com diversos estudos que apontam maior susceptibilidade dessa região às alterações decorrentes do envelhecimento, (MACPHERSON *et al.*, 2002) bem como também apóiam as teorias do envelhecimento do lobo frontal: *prefrontal-executive Theory* e a hipótese do envelhecimento frontal (*Frontal Aging Hypothesis*), além de concordarem com a hipótese de que as áreas mais recentes filogeneticamente são as áreas que sofrem maior declínio no envelhecimento. De acordo com Raz *et al* (1997), estas áreas sofrem declínio mais acentuado com a idade devido a ineficiência dos neurônios que constituem esta região frente as mudanças plásticas e às alterações de conectividade conseqüentes do envelhecimento normal.

As alterações volumétricas encontradas no córtex pré-frontal ventromedial, especialmente do córtex orbitofrontal, apresentaram correlação com os itens do teste de Stroop, que é uma ferramenta amplamente usada para avaliação do controle cognitivo. De acordo com Walter *et al.* (2014), o córtex orbitofrontal apresenta importante função junto ao controle da impulsividade e tomada de decisão. A impulsividade pode ser explicada na neuropsiquiatria pela perda de inibição que também pode ser observada nos casos de perseveração, mania, déficit de atenção e pobre tomada de decisão (ARON, 2007). Desta forma, nossos dados apresentam evidências importantes de que alterações estruturais estão ocorrendo no córtex orbitofrontal e que estas podem levar a um comportamento de impulsividade e, conseqüentemente, déficit na tomada de decisão, mesmo em idosos saudáveis.

Outra região que apresentou diminuição volumétrica bastante significativa e que também foi observada na avaliação pelo teste de Stroop, foi o giro frontal inferior, parte triangular. Essa região, especificamente, interfere junto aos mecanismos inibitórios e atenção seletiva. De acordo com Sakagami, Pan e Uttl (2006) além da perda do controle inibitório, lesões no córtex pré-frontal ventrolateral resultam em perda da flexibilidade mental, sendo esta extremamente importante no processo de tomada de decisão (BADRE *et al.*, 2004).

Na avaliação neuropsicológica, o teste de Stroop foi o teste que apresentou maior número de correlações moderadas em regiões do giro frontal inferior, o que pode sugerir a associação das alterações estruturais com os déficits sobre controle inibitório e atenção, com possíveis repercussões sobre o processo de tomada de decisão. Esta suposição está de acordo com Boxer e colaboradores (2006) que apontam a habilidade de suprimir comportamento reflexo ou automático como um importante componente da função cerebral normal, de modo que déficits nessa habilidade refletem numa tomada de decisão prejudicada que pode ser comum em pacientes com neurodegeneração do lobo frontal (BOXER *et al.*, 2006). Além disso, o processo de inibição pode ser caracterizado pela supressão do estímulo de interferência e aumento da atenção para a informação relevante. Para este processo, é fundamental a integridade do giro frontal inferior (ARON *et al.*, 2004; MATTIS *et al.*, 2009).

Na avaliação de volumetria do sistema límbico, a ausência de alteração volumétrica no hipocampo é uma importante confirmação de que a população estudada foi constituída de indivíduos saudáveis, visto que atrofia hipocampal é um biomarcador de neuroimagem importante para a doença de Alzheimer (MENEZES, ANDRADE-VALENÇA, VALENÇA, 2012; HEISE *et al.*, 2014).

Além de observarmos a preservação do hipocampo, nosso estudo aponta preservação também da amígdala e do giro parahipocampal. Estes dados corroboram com pesquisa realizada por Cherubini *et al* (2009) que avaliaram 100 adultos saudáveis, com idade entre 20 e 70 anos, e encontraram ausência de alteração volumétrica significativa no hipocampo, amígdala e globo pálido. Outro achado deste estudo foi a atrofia do tálamo, semelhante ao nosso estudo. Estes resultados corroboram com os estudos de Hughes *et al.* (2012) que complementam esse achado, através de uma avaliação das projeções tálamo-frontais, a qual também apresentou redução significativa de volume com o avanço da idade de maneira bilateral. O estudo ainda analisou as funções executivas e observou, através do teste de Stroop, que a redução das projeções das vias tálamo-frontais está associada a déficits nas funções executivas. Em nosso estudo, a associação entre volume do tálamo e o teste de Stroop também foi encontrada e pode ser

considerada como um indício do envolvimento desta região com o controle das funções cognitivas como a atenção, e no processo de tomada de decisão (MARZINZIK *et al.*, 2008; NIKULIN *et al.*, 2008). No entanto, o tálamo ainda permanece pouco entendido quanto a sua influência nas atividades cognitivas (DE BOURBON-TELES *et al.*, 2014).

Na análise volumétrica do estriado, nossos resultados mostram preservação do núcleo caudado e atrofia do putâmem, bilateralmente, e do núcleo accumbens no hemisfério direito. Resultados semelhantes, em relação ao putâmem, foram encontrados por Abedelahil *et al.* (2013) que avaliaram 120 indivíduos saudáveis. Neste trabalho, a idade apresentou correlação negativa com volume do putâmem e caudado bilateralmente. Os dados discordantes, em relação ao caudado, podem ser atribuídos ao número reduzido da nossa amostra, uma vez que a média de idade do estudo de Abedelahil e o nosso são semelhantes.

Em nosso estudo, a alteração volumétrica de putâmem bilateral não gerou interferência nos testes neuropsicológicos avaliados, porém a alteração de volume do núcleo accumbens direito apresentou correlação moderada com o teste de Stroop, de maneira que podemos inferir que, com o passar da idade, as alterações microestruturais que ocorrem nessa região podem gerar impacto sobre os mecanismos inibitórios. Essa perda volumétrica pode levar a um possível dano ao processo de tomada de decisão, visto que esta região possui funções ligadas à aprendizagem, recompensa e punição (SCHULTZ, 2007; MATTFELD, GLUCK, STARK, 2011).

Do ponto de vista funcional, Samanez-Larkin *et al.* (2011) estudaram as alterações que ocorrem no processo de tomada de decisão com o avanço da idade. Os resultados mostraram uma correlação positiva entre a idade e o número de erros nas decisões de risco. Esses achados estavam diretamente relacionados com uma menor ativação do núcleo accumbens, o que sugere que os déficits associados com esta estrutura, durante envelhecimento, predispõem piores desempenhos frente à tomada de decisão de risco. Nossos resultados apontam que essas alterações funcionais estão relacionadas à alteração volumétrica do núcleo accumbens, o que

pode ser um indício de que o déficit na tomada de decisão pode ser proveniente de alterações microestruturais no tecido nervoso.

Apesar de não ter apresentado correlação moderada com a idade, o volume do giro frontal médio (porção rostral) apresentou correlação moderada com a quantidade de erros não perseverativos no teste WCST. De acordo com Steinmetz e Houssemmand (2011), erros não perseverativos são indícios de alterações nos processos inibitórios. Um ponto interessante é que tanto o giro frontal médio como o lobo temporal medial tem importante função mnemônica junto ao processamento de informações (LEUNG, GORE E GOLDMAN-RAKIC, 2002) e ambos apresentaram correlação com o teste WCST. O processo de tomada de decisão ótimo requer a recuperação de informações relacionadas às experiências anteriores como parâmetro de avaliação para tomada de decisão baseada em recompensa e punição (GUITART-MASIP *et al.*, 2013). Provavelmente, com o aumento do tamanho amostral, uma correlação mais intensa possa ser vista entre o volume do frontal médio (porção rostral) e a idade, o que poderia justificar os resultados encontrados por alguns autores, que associam o envelhecimento com déficits de função mnemônica.

O cerebelo foi uma das estruturas que mostraram volume preservado. Hoongendam *et al.* (2014) investigaram a relação entre volume cerebelar e cognição em amostra bastante representativa de 3745 idosos saudáveis, com média de idade de 60 anos. Através de testes neuropsicológicos, incluindo o teste de Stroop, e medidas de volumetria através de IRM, o estudo apontou que maiores volumes do cerebelo foram relacionados à maior função cognitiva global e velocidade de processamento, no entanto, esta relação desaparece após normalização do volume entre cerebelo e o volume cerebral total. Apenas o volume de substância cinzenta apresentou maior correlação com função cognitiva global e esta se manteve após normalização dos volumes. As medidas de volume do nosso estudo foram todas normalizadas, de maneira que não encontramos nenhuma correlação entre as medidas de volume cerebelar (substância branca e córtex) com a idade, bem como não houve correlação entre as regiões estudadas e a análise neuropsicológica através do teste de Stroop e WCST. Observam-se, apenas, uma fraca correlação entre o

volume e os escores do WCST. De modo que, nossos achados, juntamente com a literatura, apresentam dados de pouca evidência da função do cerebelo junto à cognição, mostrando que mais estudos envolvendo uma maior amostra e, talvez, testes mais específicos, são ainda necessários para compreensão da participação desta estrutura nas funções cognitivas.

Alterações Estruturais do Córtex Associadas à Redução de Espessura Cortical

A fim de entender melhor as alterações corticais, foi realizada uma avaliação da espessura. Como resultado vimos que todas as regiões analisadas pertencentes ao córtex pré-frontal e ao sistema límbico apresentam redução de espessura cortical com o avanço da idade. É importante observar que mesmo as áreas que não apresentaram alterações volumétricas, mostraram-se alteradas em relação à espessura. Algumas dessas alterações também tiveram correlação apenas com o controle inibitório, mais especificamente, foram as localizadas no córtex orbitofrontal lateral direito, porção anterior do giro do cíngulo direito, parte orbital e parte triangular do giro frontal inferior esquerdo e, bilateralmente, giro frontal superior, giro frontal médio, istmo do cíngulo, lobo temporal medial e parte triangular do giro frontal inferior.

De acordo com Lemaitre *et al.* (2012) as medidas morfométricas de volume, espessura e área de superfície são interrelacionadas visto que o volume é o produto da área de superfície pela espessura cortical. No entanto, estas medidas podem não ser igualmente sensíveis aos fatores associados à atrofia cortical, como no envelhecimento ou doenças neuropsiquiátricas, apresentando especificidade. Assim, Feczko *et al.* (2009) estabelece que a espessura pode estar relacionada a integridade dos componentes celulares dentro do córtex e a área de superfície mais relacionada ao tamanho de elementos intra-corticais ou a fatores subcorticais locais, como o volume de substância branca adjacente ao giro ou sulco (FECZKO *et al.* , 2009).

Estudos de imagem por ressonância magnética apontam que a espessura cortical diminui desde a infância, sendo um processo que ocorre durante toda a vida (WESTLYE *et al.*, 2010). Capaz de permitir mensuração in vivo de mudanças no

decorrer do tempo, a medida de espessura cortical favorece a compreensão do diagnóstico e acompanhamento das doenças neurodegenerativas ao promover associação de imagem de ressonância magnética e técnicas úteis de processamento como Freesurfer (CLARKSON *et al.*, 2011; VAN VELSEN *et al.*, 2013).

A redução da espessura cortical no envelhecimento está associada a complexidade neuronal reduzida (como perda de neurópilo) bem como pode ser secundária a mudanças em outras regiões do cérebro, alterações da substância branca subcortical e a perda de mielina (PAKKENBERG e GUNDERSEN, 1997; MARNER *et al.*, 2003; MCGINNIS *et al.*, 2011). Estes achados são semelhantes aos estudos *post mortem*, na qual são observadas alterações macroscópicas associadas além da perda de neurópilo, a redução dendrítica e perda de fibras nervosas que ocorrem em maior número quando comparada a perda neuronal (PAKKENBERG *et al.*, 2003; PETERS *et al.*, 1998). Assim, o declínio cognitivo e comportamental que acompanha o envelhecimento normal pode ser decorrente dessas mudanças estruturais que envolvem as células nervosas e que compreendem ainda diminuição no número e comprimento de dendritos e espinhas dendríticas, diminuição no número de axônios e na quantidade de mielina bem como perda significativa de sinapses (PANNESE *et al.*, 2011).

As alterações de espessura encontradas no córtex pré-frontal neste trabalho corroboram com os achados de Fjell *et al.* (2009) e Hutton *et al.* (2009). Estes pesquisadores avaliaram adultos e idosos e seus resultados mostraram importantes efeitos da idade sobre a espessura dos giros frontais superior, médio e inferior, córtex temporal e giro do cíngulo. Porém, no presente estudo nós realizamos uma avaliação mais detalhada e observamos que todas as sub-regiões também sofrem o mesmo declínio, mostrando que as alterações ocorrem nos giros como um todo.

Utilizando uma metodologia semelhante a nossa e avaliando apenas idosos, McGinnis e colaboradores (2011) estudaram a espessura cortical de 60 indivíduos entre 60 e 79 anos, saudáveis e destros. O estudo também encontrou evidências de afilamento do giro frontal superior, giro frontal médio e giro frontal inferior (parte triangular, orbital e opercular). De acordo com estes pesquisadores, os achados de

espessura corroboram com a hipótese do envelhecimento “*last in, first out*”, visto que maiores alterações de espessura foram observados nas regiões que sofrem maior expansão pós-natal.

Concordando com o que foi colocado por McGinnis, Thambisetty *et al.* (2010) já haviam mostrado, através de um estudo longitudinal de oito anos, as variações da espessura cortical em idosos e encontraram que o declínio acelerado da espessura cortical com o avanço da idade é um fenômeno que ocorre em gradiente anteroposterior com região frontal e parietal exibindo maior alteração que lobo occipital e temporal.

O afilamento cortical encontrado em algumas estruturas parece ter relação com déficits no controle inibitório, uma vez que se correlacionaram com os escores do teste Stroop. A região da parte opercular do giro frontal inferior direito, lobo temporal medial esquerdo e, bilateralmente, a porção caudal do giro frontal médio e o istmo do cíngulo, apresentaram correlação com a espessura, mas não com o volume, mostrando que as alterações cognitivas relacionadas a essas estruturas podem estar tendo como causa a progressiva perda dos componentes celulares.

Contrariando alguns dos nossos resultados, Burzinska *et al.* (2012) investigaram a relação entre espessura cortical e função executiva através do WCST, utilizando uma amostra de 56 idosos saudáveis, entre 60 e 71 anos. Como resultado, os autores encontraram fortes associações entre função executiva e idade, principalmente das regiões do giro frontal médio e frontal inferior, mostrando relação entre a medida de espessura e parâmetros do teste para idosos. Essa diferença entre os resultados, provavelmente se deve ao número de amostras superior utilizado por Burzinska.

Alterações Estruturais do Córtex Associadas ao aumento do Tempo de Relaxação T2 (relaxometria)

As estruturas envolvidas na tomada de decisão mostraram-se bastante sensíveis durante a análise por relaxometria. As regiões do córtex pré-frontal estudadas com suas respectivas sub-regiões, córtex ventromedial, dorsolateral e ventrolateral, apresentaram correlação moderada e positiva com a variável idade.

Das estruturas do sistema límbico, apenas o tálamo direito não apresentou correlação moderada com a idade. Na análise do estriado, somente no putâmem esquerdo houve correlação moderada e, nas análises do cerebelo, o córtex cerebelar, bilateralmente, apresentou correlação moderada e positiva com a idade. Cognitivamente, o aumento do tempo de relaxação T2 foi a medida com melhor correlação com o teste WSCT e apresenta evidências importantes de danos relacionados a organização, planejamento e flexibilidade mental.

A técnica de relaxometria oferece maior entendimento e caracterização do tecido em estudo, comparado às medidas qualitativas convencionais (DEONI, 2010). Isso porque o tempo de relaxação varia de acordo com a composição tecidual, de modo que o aumento desse tempo sugere a presença de água no tecido intra e extracelular, com consequente rarefação do neurópilo, podendo ser considerado como um importante biomarcador do nível de gliose, perda ou dano neuronal (CARNEIRO *et al.*, 2006; DEONI, 2010). Alguns estudos sugerem a relaxometria como o melhor preditor de envelhecimento cortical, quando comparada às outras técnicas utilizadas para esse fim (DRAGANSKI *et al.*, 2011; CHERUBINI *et al.*, 2009).

Resultados semelhantes foram encontrados por Hasan *et al.* (2010) e Kumar *et al.* (2012). O primeiro estudou 130 indivíduos saudáveis com idade entre 15 e 59 anos, e relata a existência de uma relação quadrática entre idade e medida de relaxação em substância branca e cinzenta globalmente e regionalmente. Já Kumar, realizou análises apenas com idosos saudáveis e observou o aumento do tempo de relaxação para regiões como córtex frontal, giro do cíngulo, hipocampo, tálamo, córtex temporal e córtex cerebelar. Estes dois trabalhos são concordantes e mostram que a perda neuronal é progressiva com a idade. Nosso trabalho complementa a avaliação de Kumar, mostrando que o dano microestrutural acontece antes do aparecimento das alterações mais evidentes, como as volumétricas, e que acometem todas as subpartes do córtex pré-frontal.

Em um trabalho anterior, nosso grupo já encontrou alterações semelhantes no trabalho publicado por Foss *et al.* (2013) que comparou mudanças de IRM e avaliação neuropsicológica em 56 idosos saudáveis com média de idade de 68,2

anos. Os resultados mostraram um aumento do tempo de relaxação mais intenso nos idosos com pior desempenho no teste de Stroop. Esse aumento ocorreu principalmente em estruturas do lobo frontal e temporal.

No presente estudo, a medida de relaxometria apresentou correlação com o teste de Stroop nas seguintes regiões: bilateralmente, no córtex orbitofrontal medial, córtex orbitofrontal lateral, giro do cíngulo anterior, giro frontal superior, porção rostral e caudal do giro frontal médio, parte triangular e parte opercular do giro frontal inferior e pólo frontal apenas no hemisfério esquerdo. Além disso, dessas estruturas, o córtex orbitofrontal medial e lateral, pólo frontal esquerdo, giro frontal superior, giro frontal médio (porção caudal) esquerdo e giro frontal inferior (parte triangular) foram as regiões que apresentaram correlação moderada com escores do teste Stroop em todas as análises realizadas no estudo (volumetria, espessura e relaxometria), o que evidencia uma forte associação dessas alterações estruturais e os déficits cognitivos associados ao teste. Esse achado reforça a existência de disfunções no controle atencional e nos mecanismos inibitórios cognitivos associados a uma perda neuronal.

A análise do tempo de relaxação T2 também mostrou evidências de danos cognitivos detectáveis através do WCST. As regiões, bilateralmente, do giro frontal inferior (parte orbital), tálamo, putâmem e o núcleo accumbens apresentaram correlação moderada com o teste, sugerindo que a existência de danos estruturais pode desencadear mudanças no processo de tomada de decisão, com a diminuição da flexibilidade cognitiva, déficit de controle inibitório e dificuldade de tomada de decisão baseada em recompensa. Isto pode ser explicado pelo consenso de que a avaliação cognitiva através do WCST é dependente da ativação das vias cortico-núcleos basais e fronto-estriatais que atuam sobre a função executiva (MONCHI *et al.*, 2001; Li *et al.*, 2006; HEAD *et al.*, 2009). De modo que as alterações encontradas através da relaxometria mostram alteração de estruturas que fazem parte desse circuito, que também está envolvido no processo de tomada de decisão. Esses achados colaboram com Greenwood (2000) que afirma que, durante o processo de envelhecimento, ocorre uma maior dependência ao funcionamento das regiões

mielinizadas bem como às conexões entre as diversas regiões, e alteração nessas estruturas podem ocasionar déficits cognitivos.

Outro achado interessante foi o maior número de erros perseverativos relacionados à medida de relaxometria. Hartman, em 2000 e Pachur em 2012 mostraram que a perseveração pode ser entendida como sintoma de inflexibilidade, definida como a repetição inadequada de um comportamento que foi adaptado anteriormente e essa perda de flexibilidade pode contribuir com déficit para a tomada de decisão adaptativa. Tais argumentos somados as alterações estruturais encontradas apontam o comprometimento no processo de tomada de decisão durante envelhecimento saudável.

Assim, os achados em nosso estudo através da análise de relaxometria mostram que a circuitaria de tomada de decisão sofre importantes alterações microestruturais, mesmo durante o envelhecimento saudável, e que muitas dessas alterações se correlacionam significativamente com danos atencionais e mecanismo inibitório prejudicado, com tendência a inflexibilidade mental.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este trabalho apresenta algumas limitações que serão apresentadas a seguir. O fato de termos utilizado uma amostra pequena e predominantemente do sexo feminino dificultou uma possível análise entre os sexos. Apesar disso, nossa amostra pode ser considerada como um grupo raro, selecionado por critérios clínicos e psicológicos, o que a tornou suficiente para detectar importantes alterações estruturais em indivíduos saudáveis.

Apesar da importância da ínsula no processo de tomada de decisão, não foi possível estudá-la, pois as imagens ponderadas em T1 apresentaram, em sua grande maioria, artefatos que dificultaram uma segmentação mais precisa da região. Trabalhos futuros deverão buscar um melhor entendimento sobre a microestrutura da ínsula e como ela se modifica ao longo da vida.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo realizou a análise de imagem por ressonância magnética quantitativa através das técnicas de volumetria, espessura e tempo de relaxação (relaxometria) para inferir as alterações estruturais, promovidas pelo envelhecimento saudável, em regiões envolvidas no processo de tomada de decisão e suas repercussões cognitivas. A seguir, as conclusões serão relatadas de acordo com cada objetivo específico.

1. Em relação à análise de volumetria:

Encontramos alteração volumétrica na região do córtex pré-frontal nas regiões ventromedial (córtex orbitofrontal medial e lateral e pólo frontal esquerdo), dorsolateral (giro frontal superior e giro frontal médio - porção caudal esquerdo) e ventrolateral (giro frontal inferior – *parte triangular*). No sistema límbico, encontramos diminuição de volume de tálamo direito, amígdala direita, córtex entorrinal, istmo do cíngulo e lobo temporal medial (bilateralmente), sendo o tálamo direito a região com maior comprometimento. A análise do estriado revelou redução volumétrica bilateral do putâmem e núcleo accumbens direito. E por fim, não encontramos redução significativa de volume no cerebelo.

2. Em relação à análise de espessura cortical:

Todas as regiões corticais estudadas no presente trabalho, apresentaram correlação moderada e negativa com a idade. As estruturas com correlações mais intensas foram as do córtex pré-frontal, mais especificamente, na porção rostral do giro frontal médio ($r=0,57$), no hemisfério direito, giro frontal inferior (parte triangular) ($r=0,57$) e giro frontal superior ($r=0,56$), ambos pertencentes ao hemisfério esquerdo.

3. Em relação à análise de tempo de relaxação (relaxometria):

As regiões do córtex pré-frontal (ventromedial, dorsolateral e ventrolateral) apresentaram correlação positiva entre a medida de relaxometria e a idade para todas as sub-regiões. Mesmo comportamento foi observado nas estruturas do sistema límbico exceto para o tálamo direito. Na análise do estriado, apenas o putâmem esquerdo apresentou correlação moderada com a idade. Em relação ao

cerebelo, somente o córtex apresentou um aumento do tempo de relaxação com a idade. Um achado interessante foi que apenas esta medida do cerebelo mostrou alteração com o envelhecimento.

4. Sobre a correlação entre as alterações estruturais e o desempenho no teste Stroop e o teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST):

Algumas regiões, que apresentaram evidências da presença de danos estruturais com o envelhecimento, também se correlacionaram com os testes neuropsicológicos utilizados.

Em relação ao teste de Stroop, houve correlações significativas com o volume do núcleo accumbens, lobo temporal medial, tálamo, córtex entorrinal, todos pertencentes ao hemisfério direito, e, bilateralmente, do córtex orbitofrontal lateral e giro frontal superior. Em relação à espessura do córtex, as áreas que melhor se correlacionaram com o teste foram o córtex orbitofrontal lateral direito, giro cingulado - porção anterior direita, giro frontal superior direito e esquerdo, giro frontal médio (porção caudal) esquerdo e direito, giro frontal inferior (parte triangular no hemisfério esquerdo e parte opercular, bilateralmente), istmo do cíngulo bilateralmente e lobo temporal medial direito e esquerdo. As regiões que apresentaram correlação entre tempo de relaxação e escores do teste de Stroop foram todas as sub-regiões do córtex ventromedial exceto polo frontal; todas as sub-regiões do córtex dorsolateral; e giro frontal inferior (parte triangular e parte opercular) esquerdo, do sistema ventrolateral. Na análise do sistema límbico, o hipocampo esquerdo e direito, giro parahipocampal esquerdo, amígdala esquerda e direita, istmo do cíngulo esquerdo e direito e lobo temporal medial esquerdo e direito apresentaram correlação significativa.

A análise através do teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) apresentou menor número de correlações com as medidas quantitativas. Apenas o volume do giro frontal médio (porção rostral), bilateralmente, e lobo temporal medial esquerdo; e os tempos de relaxação do giro frontal inferior (parte orbital), tálamo, putâmem e núcleo accumbens, bilateralmente, apresentaram correlação significativa com o teste.

Assim, podemos inferir que há alterações de volumetria, espessura e relaxometria que acometem a circuitaria de tomada de decisão no envelhecimento saudável. Essas alterações geram repercussão sobre o funcionamento cognitivo sugerindo comportamento menos flexível, impulsividade e, conseqüentemente, tomada de decisão prejudicada.

REFERÊNCIAS

- ABEDELAAHI, A.; HASANZADEH, H.; HADIZADEH, H.; JOGHATAIE, M. T. Morphometric and volumetric study of caudate and putamen nuclei in normal individuals by MRI: Effect of normal aging, gender and hemispheric differences. **Pol J Radiol**, v. 78, n. 3, p. 7-14, 2013.
- ALVAREZ, J. A.; EMORY, E. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. **Neuropsychology Review**, v. 16, n. 1, 2006.
- ANDRADE, L. F. Aspectos neurobiológicos do envelhecimento cerebral. **Ciências Cult São Paulo**, v.40, n. 7, p. 665-72, 1988.
- ARON, A. R. The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. **Neuroscientist**, v. 13, p. 214, 2007.
- AUGUSTINACK, A. J. C.; MAGNAIN, C.; REUTER, M.; VAN DER KOUWE, A. J. D.; BOAS, D.; FISCHL, B. MRI parcellation of ex vivo medial temporal lobe. **NeuroImage**, v. 93, p. 110-125, 2013.
- BÄCKMAN, L.; FARDE, L. The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. **Psychiatry Res.**, v. 138, n. 1, p. 1-12, 2005.
- BADRE, D. Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 12, n. 5, p. 193-200, 2006.
- BADRE, D.; WAGNER, A. D. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. **Neuropsychologia**, v. 45, n. 13, p. 2883-2901, 2007.
- BADRE, D.; WAGNER, A. D. Selection, Integration, and Conflict Monitoring: Assessing the Nature and Generality of Prefrontal Cognitive Control Mechanisms. **Neuron**, v. 41, n. 3, p. 473-487, 2004.
- BAENA, E.; ALLEN, P. A.; KAUT, K. P.; HALL, R. J. On age differences in prefrontal function: The importance of emotional/cognitive integration. **Neuropsychologia**, v. 48, n. 1, p. 319-333, 2010.
- BAEZ-MENDONÇA, R.; SCHULTZ, W. The role of the striatum in social behavior. **Frontier in Neuroscience**, v. 7, p. 233-245, 2012.
- BARBAS, H. Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. **J. Anat.** v. 211, n. 2, p. 237-249, 2007.
- BARTZOKIS, G.; SULTZER, D.; LUC, P. H.; NUECHTERLEIN, K. H.; MINTZ, J.; CUMMINGS, J. L. Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 25, p. 843-851, 2004.

BAXTER MG, MURRAY EA. The amygdala and reward. **Nature Review Neuroscience**, v. 3, n. 7, p. 563-573, 2002.

BECHARA A, VAN DER LINDEN M. Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. **Curr Opin Neurol**, v. 18, n. 6, p. 734-739, 2005.

BELLEBAUM C, DAUM I. Cerebellar involvement in executive control. **Cerebellum**, v. 6, n. 3, p. 184-92, 2007.

BENDLIN BB, FITZGERALD ME, RIES ML, XU G, KASTMAN EK, THIEL BW, ROWLEY HA, LAZAR M, ALEXANDER AL, JOHNSON SC. White Matter in Aging and Cognition: A Cross-sectional Study of Microstructure in Adults Aged Eighteen to Eighty-Three. **Dev Neuropsychol.**, v. 35, n. 3, p. 257-277, 2010.

BENEDETTI, B.; CHARIL, A.; ROVARIS, M.; JUDICA, E.; VALSASINA, P.; SORMANI, M. P.; FILIPPI, M. Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, MT, and DT MRI. **Neurology**, v. 66, p.535-539, 2006.

BERGFIELD, K. L.; HANSON, K. D.; CHEN, K.; TEIPEL, S. J.; HAMPEL, H.; RAPOPORT, S. I.; MOELLER, J. R.; ALEXANDER, G. E. Age-related networks of regional covariance in MRI gray matter: Reproducible multivariate patterns in healthy aging. **NeuroImage**, v. 49, p. 1750-1759, 2010.

BESTE, C.; WILLEMSEN, R.; SAFT, C.; FALKENSTEIN, M. Error processing in normal aging and in basal ganglia disorders **Neuroscience**, v. 159, n. 1, p. 143-149, 2009.

BISSONETE, G. B.; POWELL, E. M.; ROESCH, M. R. Neural structures underlying set-shifting: Roles of medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. **Behavioural Brain Research**, v. 250, p. 91-101, 2013.

BLAIR, K.; MARSH, A. A.; MORTON, J.; VYTHILIGAN, M.; JONES, M.; MONDILLO, K.; PINE, D. C.; DREVETSS, W. C.; BLAIR, J. R. Choosing the Lesser of Two Evils, the Better of Two Goods: Specifying the Roles of Ventromedial Prefrontal Cortex and Dorsal Anterior Cingulate in Object Choice. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 44, p. 11379-11386, 2006.

BOORMAN, E. D.; RUSHWORTH, M. F.; BEHRENS, T. F. Ventromedial prefrontal and anterior cingulate cortex adopt choice and default reference frames during sequential multialternative choice. **J Neurosci.**, v. 33, n. 6, p. 2242-2253, 2013.

BORNSTEIN, A. M.; DAW, N. D. Cortical and Hippocampal Correlates of Deliberation during Model-Based Decisions for Rewards in Humans. **PLoS Comput Biol.**, v. 9, n. 12, p. 103-387, 2013.

BOTVINICK, M. M. Conflict monitoring and decision making: Reconciling two perspectives on anterior cingulate function. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 7, n. 4, p. 356-366, 2007.

BOXER, A. L.; GARBUTT, S.; RANKIN, K. P.; HELLMUTH, J.; NEUHAUS, J.; MILLER, B. L.; LISBERGER, S. G. Medial Versus Lateral Frontal Lobe Contributions to Voluntary Saccade Control as Revealed by the Study of Patients with Frontal Lobe Degeneration. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 23, p. 6354-6363, 2006.

BRABEC J, RULSEH A, HOYT B, VIZEK M, HORNEK D, HORT J, PETROVICKY P. Volumetry of the human amygdala — An anatomical study. **Psychiatry Research**, v. 182, n. 1, p. 67-72, 2010.

BRAND M, Markowitsch HJ. Aging and Decision-Making: A Neurocognitive Perspective. **Gerontology**, v. 56, n. 3, p. 319-324, 2010.

BUITENWEG, J. I.; MURRE. J. M.; RIDDERINKHOF, K. R. Brain training in progress: a review of trainability in healthy seniors. **Front Hum Neurosci.**, v. 6, p. 183, 2012.

BURGGREN, A. C.; ZEINEH, M. M.; EKSTROM, A. D.; BRASKIE, M. N.; THOMPSON, P. M.; SMALL, G. W.; BOOKHEIMERA, S. Y. Reduced cortical thickness in hippocampal subregions among cognitively normal apolipoprotein E e4 carriers. **NeuroImage**, v. 41, p. 1177-1183, 2008.

BURKE, S. N.; BARNES, C. A. Neural plasticity in the ageing brain nature. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, p. 30-40, 2006.

BURZYNSKA, A. Z.; NAGEL, I. E.; PREUSCHHOF, C.; GLUTH, S.; BACKMAN, L.; LI, S. C.; LINDENBERGER, U.; HEEKEREN, H. R. Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. **Human Brain Mapping**, v. 33, n. 7, p. 1607-1620, 2012.

BUSH, G.; WHALEN, P. J.; ROSEN, B. R.; JENIKE, M. A.; MCLNERNEY, S. C.; RAUCH, S. L. The Counting Stroop: An Interference Task Specialized for Functional Neuroimaging—Validation Study With Functional MRI. **Human Brain Mapping**, v. 6, p. 270-282, 1998.

CABEZA, R.; ANDERSON, N. D.; LOCANTORE, J. K.; MCINTOSH, A. R. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. **NeuroImage**, v. 17, n. 3, 1394-1402, 2002.

CARDINAL RN, PARKINSON JA, HALL J, EVERIT BJ. Emotion and motivation: the role of amygdala, ventral striatum and prefrontal cortex. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 26, n. 3, p. 321-352, 2002.

CARNEIRO, A. O.; VILELA, G. R.; ARAUJO, D. B.; BAFFA, O. MRI Relaxometry: Methods and Applications. **Brazilian Journal of Physics**, v. 36, n. 1, p. 89-95, 2006.

CEROVIC, M.; D'ISA, R.; TONINI, R.; BRAMBILLA, R. Molecular and cellular mechanisms of dopamine-mediated behavioral plasticity in the striatum. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 105, p. 63-80, 2013.

CHARLTON A, R. A.; BARRICKA, T. R.; LAWESB, I. N. C.; MARKUSA, H. S.; MORRISC, R. G. White matter pathways associated with working memory in normal aging. **Cortex**, v. 46, p. 474-489, 2010.

CHERUBINI, A.; PÉRAN, P.; CALTAGIRONE, C.; SABATINI, U.; SPALLETTA, G. Aging of subcortical nuclei: Microstructural, mineralization and atrophy modifications measured in vivo using MRI. **NeuroImage**, v. 48, p. 29-36, 2009.

CHOI, E. Y.; YEO, B. T.; BUCKNER, R. L. The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. **J Neurophysiol**, v. 108, n. 8, p. 2242-2263, 2012.

CHOWDHURY, R.; GUITART-MASIP, M.; LAMBERT, C.; DAYAN, P.; HUYS, Q.; DUZEL, E.; DOLAN, R. J. Dopamine restores reward prediction errors in old age. **Nature Neuroscience**, v. 16, n. 5, p. 648-655, 2013.

CHURCHWELL, J. C.; YURGELUN-TODD, D. A. Age-related changes in ínsula cortical thickness and impulsivity: Significance for emotional development and decision-making. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 6, p. 80-86, 2013.

CLARK, L.; BECHARA, A.; DAMASIO, H.; AITKEN, M. R. F.; SAHAKIAN, B. J.; ROBBINS, T. W. Differential effects of ínsular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. **Brain**, v. 131, n. 5, p. 1311-1322, 2008.

CLARKSON, M. J.; CARDOSO, M. J.; RIDGWAY, G. R.; MODAT, M.; LEUNG, K. K.; ROHRER, J. D.; FOX, N. C.; OURSELIN, S. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. **NeuroImage**, v. 57, p. 856-865, 2011.

CORICELLI, G.; DOLAN, R. J.; SIRIGU, A. Brain, emotion and decision making: the paradigmatic example of regret **Trends in Cognitive Sciences**, v. 11, n. 6, p. 258-265, 2007.

COUTLEE, C. G.; HUETTEL, S. A. The functional neuroanatomy of decision making: prefrontal control of thought and action. **Brain Res**, v. 1428: p. 3-12, 2012.

COUTUREAU, E.; DI SCALA, G. Entorhinal cortex and cognition. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 33, n. 5, p. 753-761, 2009.

COWELL, P. E.; SLUMING, V. A.; WILKINSON, I. D.; CEZAYIRLI, E.; ROMANOWSKI, C. A. J.; WEBB, J. A.; KELLER, S. S.; MAYES, A.; ROBERTS, N. Effects of sex and age on regional prefrontal brain volume in two human cohorts. **European Journal of Neuroscience**, v. 25, p. 307-318, 2007.

COXON, J. P.; GOBLE, D. J.; VAN IMPE, A.; DE VOS, J. D.; WENDEROTH, N.; SWINNEN, S. P. Reduced Basal Ganglia Function When Elderly Switch between Coordinated Movement Patterns. **Cerebral Cortex**, v. 20, n. 10, p. 2368-2379, 2010.

DAVIES, B. J.; MACFARLANE, F. Clinical decision making by dentists working in the NHS General Dental Services since April 2006. **Br Dent J**, v. 209, n. 10; p. E17, 2010.

DAVIS, E.; HAUF, J. D.; WU, D. Q.; EVERHART, D. E. Brain function with complex decision making using electroencephalography. **International Journal of Psychophysiology**, v. 79, p. 175-183, 2011.

DAVIS, S. W.; DENNIS, N. A.; BUCHLER, N. G.; WHITE, L. E.; MADDEN, J. D.; CABEZA, R. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. **Neuroimage**, v. 46, n. 2, p. 530-541, 2009.

DE BOURBON-TELES, J.; BENTLEY, P.; KOSHINO, S.; SHAH, K.; DUTTA, A.; MALHOTRA, P.; EGNER, T.; HUSAIN, M.; SOTO, D. Thalamic control of human attention driven by memory and learning. **Curr Biol.**, v. 24, n. 9, p. 993-999, 2014.

DEMPSTER, F. N. The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified Theory of Cognitive Development and Aging. **Developmental Review**, v. 12, n. 1, p. 45-75, 1992.

DENBURG, N. L.; TRANEL, D.; BECHARA, A. The ability to decide advantageously declines prematurely in some normal older persons. **Neuropsychologia**, v. 43, n. 7, p. 1099-106, 2005.

DEONI, S. C. L. Quantitative Relaxometry of the Brain. **Top Magn Reson Imaging.**; v. 21, n. 2, p. 101-113, 2010.

DERRFUSS, J.; BRASS, M.; CRAMON, D. Y. V. Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. **NeuroImage**, v. 23, p. 604-612, 2004.

DESTRIEUX, A. C.; BOURRYD, S.; VELUT, D. Surgical anatomy of the hippocampus Anatomie chirurgicale de l'hippocampe. **Neurochirurgie**, v. 59, n. 4-5, p. 149-158, 2013.

DONG, G.; LIN, X.; ZHOU, H.; DU, X. Decision-making after continuous wins or losses in a randomized guessing task: implications for how the prior selection results affect subsequent decision-making. **Behav Brain Funct.**, v. 10, p. 11, 2014.

DRAGANSKI, B.; ASHBURNER, J.; HUTTON, C.; KHERIF, F.; FRACKOWIAK, R. S. J.; HELMS, G.; WEISKOPF, N. Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). **NeuroImage**, v. 55, p. 1423-1434, 2011.

EICHENBAUM, H.; YONELINAS, A. P.; RANGANATH, C. The medial temporal lobe and recognition memory. **Annu Rev. Neurosci.**, v. 30, p. 123–152, 2007.

ELLIOT, R.; DOLAN, L. J.; FRITH, C. D. Dissociable functions in the medial e lateral orbitofrontal cortex: Evidence from Human neuroimaging studies. **Cerebral Cortex**, v. 10, n. 3, p. 308-317, 2000.

ELLIOTT, R.; NEWMAN, J. L.; LONGE, O. A.; DEAKIN, J. F. W. Differential Response Patterns in the Striatum and Orbitofrontal Cortex to Financial Reward in Humans: A Parametric Functional Magnetic Resonance Imaging Study. **The Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 1, p. 303-307, 2003.

EPPINGER, B.; HÄMMERER, D.; LI, S. C. Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1235, p. 1-17, 2011.

ETKIN, A.; EGNER, T.; KALISCH, R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 15, n. 2, p. 87-93, 2011.

FECZKO, E.; AUGUSTINACK, J. C.; FISCHL, B. DICKERSON, B. C. An MRI-based method for measuring volume, thickness and surface area of entorhinal, perirhinal, and posterior parahippocampal cortex. **Neurobiol Aging**, v. 30, n. 3, p. 420–431, 2009.

FECZKO, E.; AUGUSTINACK, J. C.; FISCHL, B.; DICKERSON, B. C. An MRI-based method for measuring volume, thickness and surface area of entorhinal, perirhinal, and posterior parahippocampal cortex. **Neurobiol Aging.**, v. 30, n. 3, p. 420-431, 2009.

FEIN, G.; MCGILLIVRAY, S.; FINN, P. Older Adults Make Less Advantageous Decisions than Younger Adults: Cognitive and Psychological Correlates. **J Int Neuropsychol Soc.**, v. 13, n. 3, p. 480-489, 2007.

FELLOWS, L. K. Orbitofrontal contributions to value-based decision making: evidence from humans with frontal lobe damage. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1239: 51-58, 2011.

FELLOWS, L. K. The Role of Orbitofrontal Cortex in Decision Making: A Component Process Account. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1121, p. 421-430, 2007.

FELLOWS, L. K.; FARAH, M. J. Different Underlying Impairments in Decision-making Following Ventromedial and Dorsolateral Frontal Lobe Damage in humans. **Cerebral Cortex**, v. 15, n. 1, p. 58-63, 2005.

FERREIRA, L. K.; BUSATTO, G. F. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 37, n. 3, p. 384-400, 2013.

FINUCANE, M. L. Emotion, Affect, and Risk Communication with Older Adults: Challenges and Opportunities. **J Risk Res**, v. 11, n. 8, p. 983-997, 2008.

FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, p. 11044-11049.

FITZGERALD, T. H.; SCHWARTENBECK, P.; DOLAN, R. J. Reward-related activity in ventral striatum is action contingent and modulated by behavioral relevance. **J Neurosci.**, v. 34, n. 4, p. 1271-1279, 2014.

FJELL, A. M.; WALHOVD, K. B. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. **Rev Neurosci.**, v. 21, n. 3, p. 187-221, 2010.

FJELL, A. M.; WALHOVD, K. B.; REINVANG, I.; LUNDERVOLD, A.; SALAT, D.; QUINN, B. T.; FISCHL, B.; DALE, A. M. Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly—structural indices of optimal cognitive aging. **NeuroImage**, v. 29, p. 984-994, 2006.

FJELL, A. M.; WESTLYE, L. T.; AMLIEN, I.; ESPESETH, T.; REINVANG, I.; RAZ, N.; AGARTZ, I.; SALAT, D. H.; GREVE, D. N.; FISCHL, B.; DALE, A. M.; WALHOVD, K. B. High Consistency of Regional Cortical Thinning in Aging across Multiple Samples. **Cerebral Cortex**, v. 19, p. 2001-2012, 2009.

FLORESCO, S. B.; GHODS-SHARIFI, S. Amygdala-Prefrontal Cortical Circuitry Regulates Effort-Based Decision Making. **Cerebral Cortex**, v. 17, n. 2, p. 251-260, 2007.

FLORESCO, S. B.; ONGE, J. R. S.; GHODS-SHARIFI, S.; WINSTANLEY, C. A. Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 8, n. 4, p. 375-389, 2008.

FOSS, M. P.; DINIZ, P. R. B.; FORMIGHERI, P.; SALMON, C. E. G.; SPECIALI, J. G.; SANTOS, A. C. Magnetic resonance imaging and neuropsychological testing in the spectrum of normal aging. **Clinics**, v. 68, n. 9, p. 1197-1205, 2013.

FRANK, M. J.; CLAUS, E. D. Anatomy of a Decision: Striato- Orbitofrontal Interactions in Reinforcement Learning, Decision Making, and Reversal. **Psychological Review**, v. 113, n. 2, p. 300-326, 2006.

FUNAHASHI, S. Neural mechanisms of decision making. **Brain Nerve**, v. 60, n. 9, p. 1017-1027, 2008.

GANSLER, D. A.; JERRAM, M. W.; VANNORSALL, T. D.; SCHRETLEN, D. J. Hierarchical Organization of Cortical Morphology of Decision-Making when Deconstructing Iowa Gambling Task Performance in Healthy Adults. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 18, p. 585-594, 2012.

GLASCHER, J.; HAMPTON, A. N.; O'DOHERTY, J. P. Determining a Role for Ventromedial Prefrontal Cortex in Encoding Action-Based Value Signals During Reward- Related Decision Making. **Cerebral Cortex**, v. 19, p. 483-495, 2009.

GLENN, A. L.; YANG, Y. The Potential Role of the Striatum in Antisocial Behavior and Psychopathy. **Biol Psychiatry**, v. 72, n. 10, p. 817-822, 2012.

GORDON, N. The cerebellum and cognition. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 11, n. 4, p. 232 – 234, 2007.

GRABENHORST, F.; ROLLS, E. T. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 15, n. 2, p. 56-67, 2011.

GREENWODD, P. M. Functional Plasticity in Cognitive Aging. **Review and Hypothesis Neuropsychology**, v. 21, n. 6, p. 657-673, 2007.

GREENWOOD, P. M. The frontal aging hypothesis evaluated. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 6, p. 705-726, 2000.

GRIEVE, S. M.; WILLIAMS, L. M.; PAUL, R. H.; CLARK, C. R.; GORDON, E. Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 28, n. 2, p. 226-235, 2007.

GROTH-MARNAT, G. Introduction to neuropsychological assessment. In: _____ (Org.), **Neuropsychological assessment in clinical practice**. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 2000.

GUITART-MASIP, M.; BARNES, G. R.; HORNER, A.; BAUER, M.; DOLAN, R. J.; DUZEL, M. Synchronization of Medial Temporal Lobe and Prefrontal Rhythms in Human Decision Making. **The Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 2, p. 442-451, 2013.

GUITART-MASIP, M.; BARNES, G. R.; HORNER, A.; BAUER, M.; DOLAN, R. J.; DUZEL, E. Synchronization of Medial Temporal Lobe and Prefrontal Rhythms in Human Decision Making. **The Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 2, p. 442-451, 2013.

GUNNING-DIXON, F. M.; BRICKMAN, A. M.; CHENG, J. C.; ALEXOPOULOS, G. C. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 24, n. 2, p. 109-117, 2009.

GUPTA, K.; KELLER, L. A.; HASSELMO, M. E. Reduced spiking in entorhinal cortex during the delay period of a cued spatial response task. **Learning & Memory**, v. 19, n. 6, p. 219-230, 2012.

HAMPTON, A. N.; O'DOHERTY, J. P. Decoding the neural substrates of reward-related decision making with functional MRI. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 4, p. 1377-1382, 2007.

HAN, Y.; XU, J. H.; ZHANG, D.; XU, W. J.; PANG, Z. C.; GE, H. T.; LIU, S. W. Effects of functional connectivity between anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex on executive control of attention in healthy individuals. **Zhonghua Yi Xue ZaZhi**, v. 93, n. 13, p. 995-998, 2013.

HARLÉA, K. M.; SANFEY, A. G. Social economic decision-making across the lifespan: An fMRI investigation. **Neuropsychologia**, v. 50, p. 1416-1424, 2012.

HARRISON, B. J.; SHAW, M.; YQCEL, M.; PURCELL, R.; BREWER, W. J.; STROTHER, S. C.; EGAN, G. F.; OLVER, J. S.; NATHAN, P. J.; PANTELIS, C. Functional connectivity during Stroop task performance. **NeuroImage**, v. 24, p. 181-191, 2005.

HARUNO, M.; KAWATO, M. Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. **J Neurophysiol**, v. 95, n. 2, p. 948-959, 2006.

HASAN, K. M.; WALIMUNI, I. S.; KRAMER, L. A.; FRYE, R. E. Human Brain Atlas-Based Volumetry and Relaxometry: Application to Healthy Development and Natural Aging. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 64, p. 1382-1389, 2010.

HAYDEN, B. Y.; PEARSON, J. M.; PLATT, M. L. Fictive Reward Signals in Anterior Cingulate Cortex. **Science**, v. 324, n. 5929, p. 948-950, 2009.

HEAD, D.; KENNEDY, K. M.; RODRIGUE, K. M.; RAZ, N. Age-Differences in Perseveration: Cognitive and Neuroanatomical Mediators of Performance on the Wisconsin Card Sorting Test. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 4, p. 1200-1203, 2009.

HEISE, V.; FILIPPINI, N.; TRACHTENBERG, A. J.; SURI, S.; EBMEIER, K. P.; MACKAY, C. E. Apolipoprotein E genotype, gender and age modulate connectivity of the hippocampus in healthy adults. **Neuroimage**, Maio 2014.

HERRERO, M. T.; BARCIA, C.; NAVARRO, J. M. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. **Child's Nerv Syst**, v. 18, n. 8, p. 386-404, 2002.

HIRATA, Y.; MIYACHIL, S.; INOUTEL, K.; NINOMIYA, T.; TAKAHARA, D.; HOSHI, E.; TAKADA, M. Dorsal Area 46 Is a Major Target of Disynaptic Projections From the Medial Temporal Lobe **Cerebral Cortex**, v. 23, n. 12, p. 2965–2975, 2013.

HOMMET, C.; CONSTANS, T.; ATANASOVA, B.; MONDON, K. Decision making in the elderly: which tools for its evaluation by the clinician? **Psychol Neuropsychiatr**, v. 8, n. 3, p. 201-207, 2010.

HOOGENDAM, Y. Y.; VAN DER GEEST, J. N.; NIESSEN, W. J.; VAN DER LUGT, A.; HOFMAN, A.; VERNOOIJ, M. W.; IKRAM, M. A. The Role of Cerebellar Volume in Cognition in the General Elderly Population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, 2014

HOSSEINI, A. M. H.; ROSTAMI, M.; YOMOGIDA, Y.; TAKAHASHI, M.; TSUKIURA, T.; KAWASHIMA, R. Aging and decision making under uncertainty: Behavioral and neural evidence for the preservation of decision making in the absence of learning in old age. **NeuroImage**, v. 52, n. 4, p.1514-1520, 2010.

HUGHES, E. J.; BOND, J.; SVRCKOVA, P.; MAKROPOULOS, A.; BALL, G.; SHARP, D. J.; EDWARDS, A. D.; HAJNAL, J. V.; COUNSELL, S. J. Regional changes in thalamic shape and volume with increasing age. **NeuroImage**, v. 63, p. 1134-1142, 2012.

HUTTON, C.; DE VITA, E.; ASHBURNER, J.; DEICHMANN, R.; TURNER, R. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. **Neuroimage**, v. 40, n. 4, p. 1701-1710, 2008.

INSAUSTI, R.; JUOTTONEN, K.; SOININEN, H.; INSAUSTI, A. M.; PARTANEN, K.; VAINIO, P.; LAAKSO, M. P.; PITKANEN, A. MR Volumetric Analysis of the Human Entorhinal, Perirhinal, and Temporopolar Cortices. **Am J Neuroradiol.**, v. 19, n. 4, p. 659-671,1998.

ISELLA, V.; MAPELLI, C.; MORIELLI, N.; PELATI, O.; FRANCESCHI, M.; APPOLONIO, I. M. Age-related quantitative and qualitative changes in decision making ability. **Behavioural Neurology**, v. 19, n. 1-2, p. 59-63, 2008.

JACK, C. R.; PETERSEN, R. C.; XU, Y. C.; WARING, S. C.; O'BRIEN, P. C.; TANGALOS, E. G.; SMITH, G. E.; IVNIK, R. J.; KOKMEN, E. Medial Temporal Atrophy on MRI in Normal Aging and Very Mild Alzheimer's Disease. **Neurology**, v. 49, n. 3, p. 786-794, 1997.

JOG, M. S. Building neural representations of habits. **Science**, v. 286, n. 5445, p. 1745-1749, 1999.

JOHNSON, A.; VAN DER MEER, M. A. A.; REDISH, A. D. Integrating hippocampus and striatum in decision-making. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 17, n. 6, p. 692-697, 2007.

KAHNT, T. Dorsal striatal-midbrain connectivity in humans predicts how reinforcements are used to guide decisions. **J Cogn Neurosci**, v. 21, n. 7, p. 1332-45, 2009.

KAHNT, T.; CHANG, L. J.; PARK, S. Q.; HEINZLE, J.; HAYNES, J.-D. Connectivity-Based Parcellation of the Human Orbitofrontal Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 18, p. 6240-6250, 2012.

KAISER, L. D. Tumor burden modeling versus progression-free survival for phase II decision making. **Clin Cancer Res**, v. 19, n. 2, p. 314-319, 2013.

KAISER, S.; SIMON, J. J.; KALIS, A.; SCHWEIZER, S.; TOBLER, P. N.; MOJZISCH, A. The cognitive and neural basis of option generation and subsequent choice. **Cogn Affect Behav Neurosci.**, v. 13, n. 4, p. 814-829, 2013.

KALLER, C. P.; RAHM, B.; SPREER, J.; WEILLER, C.; UNTETRAINER, J. M. Dissociable Contributions of Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Planning. **Cerebral Cortex**, v. 21, n. 2, p. 307-317, 2011.

KALPOUZOS, G.; CHÉTELAT, G.; BARON, J. C.; LANDEAU, B.; MEVEL, K.; GODEAU, C.; BARRÉ, L.; CONSTANS, J. M.; VIADER, F.; EUSTACHE, F.; DESGRANGES, B. Voxel-Based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. **Neurobiol Aging**, v. 30, n. 1, p. 112-124, 2009.

KATSUKI, F.; CONSTANTIDINIS, C. Unique and shared roles of the posterior parietal and dorsolateral prefrontal cortex in cognitive functions. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 6, n. 17, p. 1-13, 2012.

KAUP, A. R.; MIRZAKHANIAN, H.; JESTE, D. V.; EYLER, L. T. A Review of the Brain Structure Correlates of Successful Cognitive Aging. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci.**, v. 23, n. 1, p. 6-15, 2011.

KENNEDY, K. M.; ERICKSON, K. I.; RODRIGUE, K. M.; VOSS, M. W.; KRAMER, A. F.; ACKER, J. D.; RAZ, N. Age-related differences in regional brain volumes: A comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry **Neurobiology of Aging**, v. 30, n. 10, p. 1657-1676, 2009.

KENNEDY, K. M.; RAZ, N. Aging white matter and cognition: Differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 3, p. 916-927, 2009.

KERR, K. M.; AGSTER, K. L.; FURTAK, S. C.; BURWELL, R. D. Functional neuroanatomy of the parahippocampal region: the lateral and medial entorhinal areas. **Hippocampus**, v. 17, n. 9, p. 697-708, 2007.

KOBAYASHI, Y. Cingulate gyrus: cortical architecture and connections. **Brain Nerve**, v. 63, n. 5, p. 473-482, 2011.

KOECHLIN, E.; HYAHIL, A. Decision-Making Anterior Prefrontal Function and the Limits of Human. **Science**, v. 318, n. 5850, p. 594- 598, 2007.

KOIKKALAINEN, J.; HIRVONEN, J.; NYMAN, N.; LOTJONEN, J.; HIETALA, J.; RUOTSALAINEN, U. Shape variability of the human striatum—Effects of age and gender. **NeuroImage**, v. 34, n. 1, p. 85-93, 2007.

KOVACH, C. K.; DAW, N.; RUDRAUF, D.; TRANEL, D.; O'DOHERTY, J. P.; ADOLPHS, R. Anterior prefrontal cortex contributes to action selection through tracking of recent reward trends. **J Neurosci.**, v. 32, n. 25, p. 8434-8442, 2012.

KOZIOL, L. F.; BUDDING, D.; ANDREASEN, N.; D'ARRIGO, S.; BULGHERONI, A.; IMAMIZU, H.; ITO, M.; MANTO, M.; MARVEL, C.; PARKER, K.; PEZZULO, G.; RAMMANI, N.; RIVA, D.; SCHMAHMANN, J.; VANDERVERT, L.; YAMAZAKI, T. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. **Cerebellum**, v. 13, n. 1, p. 151-77, 2014.

KRIENE, F. M.; BUCKENER, R. L. Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. **Cerebral Cortex**, v. 19, n. 10, :2485-2497, 2009.

KUMAR, R.; DELSHAD, S.; WOO, M. A.; MACEY, P. M.; HARPER, R. M. Age-Related Regional Brain T2-Relaxation Changes in Healthy Adults. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 35, p. 300-308, 2012.

LAAKSO, T. I.; VÄLIMÄKI, V.; KARJALAINEN, M.; LAINE, U. K. Splitting the Unit Delay--Tools for Fractional Delay Filter Design. *IEEE Signal Processing Magazine*, v. 13, n. 1, p. 30-60, 1996.

LAMBERT, C.; CHOWDHURY, R.; FITZGERALD, T.H. B.; FLEMING, S. M.; LUTTI, A.; HUTTON, C.; DRAGANSKI, B.; FRACKOWIAK, R.; ASHBURNER, J. Characterizing aging in the human brainstem using quantitative multimodal MRI analysis. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, 462-470, 2013.

LAVIN, C.; MELIS, C.; MIKULAN, E.; GELORMINI, C.; HUEPE, D.; IBANEZ, A. The anterior cingulate cortex:anintegrativehubforhumansocially-driveninteractions. **Frontier in Neuroscience**, v.7, n. 64, p. 1-4, 2013.

LEE, D.; SEO, H. Mechanisms of Reinforcement Learning and Decision Making in the Primate Dorsolateral Prefrontal Cortex. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1104, p. 108-122, 2007.

LEMAITRE, H. GOLDMAN, A. L.; SAMBATARO, F.; VERCHINSKI, B. A.; MEYER-LINDENBERG, A.; WEINBERGER, D. R.; MATTAY, V. S. Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? **Neurobiol Aging**, v. 33, n. 3, p. 617.e1-617.e9, 2012.

LEUNG, H. C.; GORE, J. C.; GOLDMAN-RAKIC, P. S. Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. **J Cogn Neurosci**, v. 14, n. 4, p. 659-671, 2002.

LEVY, B. J.; WAGNER, A. D. Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1224, p. 40-62, 2011.

LEVY, R.; DUBOIS, B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. **Cereb Cortex**, v. 16, n. 7, p. 916-28, 2006.

LI, X.; LU, Z. L.; D'ARGEMBEAU, A.; MARIE, N.; BECHARA, A. The Iowa Gambling Task in fMRI Images. **Hum Brain Mapp**, v. 31, n. 3, p. 410-423, 2010.

LICHTENBERG, N. T.; KASHTELIAN, V.; BURTON, A. C.; BISSONETTE, G. B.; ROESCH, W. R. Nucleus accumbens core lesions enhance two-way active avoidance. **Neuroscience**, v. 258, p. 340-346, 2013.

LIE, C.-H.; SPECHT, K.; MARSHALL, J. C.; FINK, G. R. Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. **NeuroImage**, v. 30, p. 1038-1049, 2006.

LIU, H.; QIN, W.; LI, W.; LINGZHONG, F.; WANG, J.; JIANG, T.; YU, C. Connectivity-Based Parcellation of the Human Frontal Pole with Diffusion Tensor Imaging. **The Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 16, p. 6782-6790, 2013.

LONG, X.; ZHANG, L.; LIAO, W.; JIANG, C.; QIU, B. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Distinct Laterality Alterations Distinguish Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease From Healthy Aging: Statistical Parametric Mapping With High Resolution MRI. **Human Brain Mapping**, v. 34, p. 3400-3410, 2013.

LUDWIG, A.; BORELLA, E.; TETTAMANTI, M.; RIBAUPIERRE, A. D. Adult age differences in the Color Stroop Test: A comparison between a Item-by-item and a Blocked version. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 51, p. 135-142, 2010.

LUKAS, C.; HAHN, H. K.; BELLENBERG, B.; REXILIUS, J.; SCHMID, G.; SCHIMRIGK, S. K. Sensitivity and reproducibility of a new fast 3D segmentation technique for clinical MR-based brain volumetry in multiple sclerosis. **Neuroradiology**, v. 46, p. 906-915, 2004.

LÜSEBRINK, F.; WOLLRAB, A.; SPECK, O. Cortical thickness determination of the human brain using high resolution 3 T and 7 T MRI data. **NeuroImage**, v. 70, p. 122-131, 2013.

MACPHERSON, S. E.; PHILLIPS, L. H.; SALA, D. S. Age, Executive Function, and Social Decision Making: A Dorsolateral Prefrontal Theory of Cognitive Aging. **Psychology and Aging**, v. 17, n. 4, p. 598-609, 2002.

MANCKE, H. W.; BRONSTONE, A.; MERZENICH, M. M. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. **Prog Brain Res.**, v. 157, p. 81-109, 2006.

MAR, A. C.; WALKER, L. J.; THEOBALD, D. E.; EAGLE, D. M.; ROBBINS, T. W. Dissociable effects of lesions to orbitofrontal cortex subregions on impulsive choice in the rat. **J Neurosci**, v. 31, n. 17, p. 6398-6404, 2011.

MARNER, L.; NYENGAARD, J. R.; TANG, Y.; PAKKENBERG, B. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. **J Comp Neurol.**, v. 462, n. 2, p. 144-152, 2003.

MARSH, A. A.; BLAIR, J. S.; VYTHILINGAM, M.; BUSIS, S.; BLAIR, R. J. R. Response options and expectations of reward in decision-making: The differential roles of dorsal and rostral anterior cingulate cortex. **NeuroImage**, v. 35, n. 2, p. 979-988, 2007.

MARZINZIK, F.; WAHL, M.; SCHNEIDER, G. H.; KUPSCH, A.; CURIO, G.; KLOSTERMANN, F. The human thalamus is crucially involved in executive control operations. **Cogn Neurosci.**, v. 20, n. 10, p. 1903-1914, 2008.

MATHER, M. The emotion paradox in the aging brain. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1251, p. 33-49, 2012.

MATHIS, A.; SCHUNCK, T.; ERB, G.; NAMER, I. J.; LUTHRINGER, R. The effect of aging on the inhibitory function in middle-aged subjects: a functional MRI study coupled with a color-matched Stroop task. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 24, p. 1062-1071, 2009.

MATTFELD, A. T.; GLUCK, M. A.; STARK, C. E. Functional specialization within the striatum along both the dorsal/ventral and anterior/posterior axes during associative learning via reward and punishment. **Learn Mem.**, v. 18, n. 11, p. 703-711, 2011.

MAZZOLA, A. Z. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117-29, 2009.

MCGINNIS, S. M.; BRICKHOUSE, M.; PASCUAL, B.; DICKERSON, B. C. Age-related changes in the thickness of cortical zones in humans. **Brain Topogr.**, v. 24, n. 3-4, p. 279-291, 2011.

MELL, T.; WARTENBURGER, I.; MARSCHNER, A.; VILLRINGER, A.; REISCHIES, F. M.; HEEKEREN, H. R. Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 3, p. 34, 2009.

MENEZES, T. L.; ANDRADE-VALENÇA, L. P.; VALENÇA, M. M. Magnetic resonance imaging study cannot individually distinguish individuals with mild cognitive impairment, mild Alzheimer's disease, and normal aging. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 71, n. 4, p. 207-212, 2013.

MEURIER, D.; STAMAKIS, E. A.; TYLER, L. K. Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved Cognition. **Neurobiology of Aging**, v. 35, n. 1, p. 42-54, 2014.

MIGUEL-HIDALGO, J. J.; OVERHOLSER, J. C.; MELTZER, H. Y.; STOCKMEIER, C. A.; RAJKOWSKA, G. Reduced glial and neuronal packing density in the orbitofrontal cortex in alcohol dependence and its relationship with suicide and duration of alcohol dependence. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 30, n. 11, p. 1845-1855, 2006.

MILHAM, M. P.; ERICKSON, K. I.; BANICH, M. T.; KRAMER, A. F.; WEBB, A.; WSZALEK, T.; COHEN, N. J. Attentional Control in the Aging Brain: Insights from an fMRI Study of the Stroop Task. **Brain and Cognition**, v. 49, n. 3, p. 277-296, 2002.

MILLER, E. K.; COHEN, J. D. An integrative theory of prefrontal cortex function. **Annu. Rev. Neurosci**, v. 24, p. 167-202, 2001.

MINKS, E.; KOPICKOVA, M.; MARECEK, R.; STREITOVA, H.; BARES, M. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.**, v. 154, n. 2, p. 133-139, 2010.

MITCHELL, D. G. V.; RHODES, R. A.; PINE, D. S.; BLAIR, R. J. R. The contribution of ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortex to response reversal. **Behavioural Brain Research**, v. 187, n. 1, p. 80-87, 2008.

MONCHI, O.; PETRIDES, M.; PETRE, V.; WORSLEY, K.; DAGHER, ALAIN. Wisconsin Card Sorting Revisited: Distinct Neural Circuits Participating in Different Stages of the Task Identified by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. **The Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 19, p. 7733-7741, 2001.

MORRISON, J. H.; BAXTER, M. G. The Aging Cortical Synapse: Hallmarks and Implications for Cognitive Decline. **Nat Rev Neurosci**, v. 13, n. 4, p. 240-250, 2013.

MURRAY, E. A. The amygdala, reward and emotion. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 11, n. 11, p. 489-497, 2007.

NAIDICH, T. P.; KANG, E.; FATTERPEKAR, G. M.; DELMAN, B. N.; GULTEKIN, S. H.; WOLFE, D.; ORTIZ, O.; YOUSRY, I.; WEISMANN, M.; YOUSRY, T. A. The ínsula: anatomic study and MR imaging display at 1.5T. **Am J Neuroradiol**, v. 25, n. 2, p. 222-232, 2004.

NICOLA, S. M.; SURMEIER DJ, MALENKA RC. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. **Annu. Rev. Neurosci**, v. 23, p. 185-215, 2000.

NIEVES-MARTINEZA, E. C.; HAYNESA, K.; STEVEN, R.; CHILDERSA, C.; SONNTAGD, W. E.; NICOLLE, M. M. Muscarinic receptor/G-protein coupling is reduced in the dorsomedial striatum of cognitively impaired aged rats. **Behavioural Brain Research**, v. 227, n. 1, p. 258-264, 2012.

NIKULIN, V. V.; MARZINZIK, F.; WAHL, M.; SCHNEIDER, G. H.; KUPSCH, A.; CURIO, G.; KLOSTERMANN, F. Anticipatory activity in the human thalamus is predictive of reaction times. **Neuroscience**, v. 155, n. 4, p. 1275-1283, 2008.

NÚÑEZ CARVALHO, J. C.; CARDOSO, C. O.; COTRENA, C.; BAKOS, D. G.; KRISTENSEN, C. H.; FONSECA, R. P. Tomada de decisão e outras funções executivas: um estudo correlacional. **Ciências & Cognição**, v. 17, n. 1, p. 94-104, 2012.

NYHUS, E.; BARCELÓ, F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. **Brain and Cognition**, v. 71, p. 437-451, 2009.

O'REILLY, J. X.; BECKMANN, C. F.; TOMASSINI, V.; RAMMANI, N.; JOHANSEN-BERG, H. Distinct and Overlapping Functional Zones in the Cerebellum Defined by Resting State Functional Connectivity. **Cerebral Cortex**, v. 20, n. 4, p. 953-965, 2010.

OKUDA, J.; FUJII, T.; OHTAKE, H.; TSUKIURA, T.; TANJI, K.; SUZUKI, K.; KAWASHIMA, R.; FUKUDA, H.; ITOH, M.; YAMADORI, A. Thinking of the future and past: the roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. **Neuroimage**, v. 19, n. 4, p. 1369-1380, 2003.

ONGE, J. R. S.; FLORESCO, S. B. Prefrontal Cortical Contribution to Risk-Based Decision Making. **Cerebral Cortex**, v. 20, n. 8, p. 1816-1828, 2010.

OUSDAL, O. T.; RECKLESS, G. E.; SERVER, A.; ANDREASSEN, O. A.; JENSEN, J. Effect of relevance on amygdala activation and association with the ventral striatum. **Neuroimage**, v. 62, n. 1, p. 95-101, 2012.

PACHUR, T.; OLSSON, H. Type of learning task impacts performance and strategy selection in decision making. **Cogn Psychol.**, v. 65, n. 2, p. 207-240, 2012.

PAKKENBERG, B.; PELVIG, D.; MARNER, L.; BUNDGAARD, M. J.; GUNDERSEN, H. J.; NYENGAARD, J. R.; REGEUR, L. Aging and the human neocortex. **Experimental Gerontology**, v. 38, n. 1-2, p. 95-99, 2003.

PANIZZON, M. S.; FENNEMA-NOTESTINE, C.; EYLER, L. T.; JERNIGAN, T. L.; PROM-WORMLEY, E.; NEALE, M.; JACOBSON, K.; LYONS, M. J.; GRANT, M. D.; FRANZ, C. E.; XIAN, H.; TSUANG, M.; FISCHL, B.; SEIDMAN, L.; DALE, A.; KREMEN, W. S. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. **Cereb Cortex.**, v. 19, n. 11, p. 2728-2735, 2009.

PARK, D. C.; REUTER-LORENZ, P. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. **Annu Rev Psychol**, v. 60, p. 173-196, 2009.

PATTIJ, T.; SCHETTERS, D.; SCHOFFELMEER, A. N. Dopaminergic modulation of impulsive decision making in the rat insular cortex. **Behav Brain Res**, v. 13, p. 166-432, 2014.

PAUL, R.; GRIEVE, S. M.; CHAUDARY, B.; GORDON, N.; LAWRENCE, J.; COOPER, N.; CLARK, C. R.; KUKLA, M.; MULLIGAN, R.; GORDON, E. Relative contributions of the cerebellar vermis and prefrontal lobe volumes on cognitive function across the adult lifespan. **Neurobiology of Aging**, v. 30, p. 457-465, 2009.

PEELE, J. A.; CUSACK, R.; HENSON, R. N. A. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: Gray matter decline in normal aging. **NeuroImage**, v. 60, p. 1503-1516, 2012.

PENTEADO, R. V.; DAOU, M. Tomada de decisão de pilotos de caça em voos praticados em simulador. **R. Conex. SIPAER**, v. 4, n. 2, dez. 2013.

PETERS, A.; MORRISON, J. H.; ROSENE, D. L.; HYMAN, B. T. Feature article: are neurons lost from the primate cerebral cortex during normal aging? **Cereb Cortex**, v. 8, n. 4, p. 295-300, 1998.

PETRIDES, M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. **Phil. Trans. R. Soc. B**, v. 360, n. 1456, p. 781-795, 2005.

PIEVANI, M.; BOCCHETTA, M.; BOCCARDI, M.; CAVEDO, E.; BONETTI, M.; THOMPSON, M. T. C.; FRISONI, G. B. Striatal morphology in early-onset and late-onset Alzheimer's disease: a preliminary study. **Neurobiology of Aging**, v. 34, n. 7, p. 1728-1739, 2013.

POLDRACK, R. A. Interactive memory systems in the human brain. **Nature**, v. 414, n. 6863, p. 546-550, 2001.

RAJAH, M. N.; LANGUAY, R.; GRADY, C. L. Age-Related Changes in Right Middle Frontal Gyrus Volume Correlate with Altered Episodic Retrieval Activity. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 49, p. 17941-17954, 2011.

RAZ, N.; GHISLETTA, P.; RODRIGUE, K. M.; KENNEDY, K. M.; LINDENBERGER, U. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences. **NeuroImage**, v. 51, p. 501-511, 2010.

RAZ, N.; GUNNING-DIXON, F. M.; HEAD, D.; DUPUIS, J. H.; ACKER, J. D. Neuroanatomical Correlates of Cognitive Aging: Evidence From Structural Magnetic Resonance Imaging. **Neuropsychology**, v. 12, n. 1, p. 95-114, 1998.

RAZ, N.; RODRIGUE, K. M.; HAACKE, E. M. Brain Aging and Its Modifiers: Insights from in Vivo Neuromorphometry and Susceptibility Weighted Imaging. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1097, p. 84-93, 2007.

RAZ, N.; LINDENBERGER, U.; RODRIGUE, K. M.; KENNEDY, K. M.; HEAD, D.; WILLIAMSON, A.; DAHLE, C.; GERSTOF, D.; ACKER, J. D. Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers **Cerebral Cortex**, v. 15, n. 11, p. 1676-1689, 2005.

REUTER-LORENZ, P. A.; PARK, D. C. Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. **Journal of Gerontology**, v. 65B, n. 4, p. 405-415, 2010.

REUTER-LORENZ, P.; CAPPELL, C. A. Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. **Current Directions in Psychological Science**, v.17, p. 177-182, 2008.

REYNOLDS, S. M.; ZAHM, D. S. Specificity in the Projections of Prefrontal and Insular Cortex to Ventral Striatopallidum and the Extended Amygdala. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 50, p. 11757-11767, 2005.

RIBAS, G. C; OLIVEIRA, E. A ínsula e o conceito de bloco central. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 65, n. 1, p. 92-100, 2007.

RIDDERINKHOF, R. R.; VAN DEN WILDENBERG, W. P. M.; SEGALOWITZ, S. J.; CARTER, C. S. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: The role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. **Brain and Cognition**, v. 56, n. 2, p. 129-140, 2004.

ROLANDO, C.; TAYLOR, V. Neural stem cell of the hippocampus: development, physiology regulation, and dysfunction in disease. **Curr Top Dev Biol.**, v. 107, p.183-206, 2014.

ROSEN, A. C.; GABRIELI, J. D. E.; O'HARA, R.; FRIEDMAN, L.; DETOLEDO, L.; MORRELL, M.; STOUT, P. T. Differential Associations Between Entorhinal and Hippocampal Volumes and Memory Performance in Older Adults. **Behavioral Neuroscience**, v. 117, n. 6, p. 1150-1160, 2003.

ROSENBLOOM, M. H.; JEREMY, D.; SCHMAHMANN, M. D.; PRICE, B. H. The Functional Neuroanatomy of Decision-Making. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 24, n. 3, p. 266-277, 2012.

ROSS, R. S.; SHERRILL, K. R.; STERN, C. E. The hippocampus is functionally connected to the striatum and orbitofrontal cortex during context dependent decision making. **Brain Res**, v. 1423, p. 53-66, 2011.

ROSSINI, P. M.; ROSSI, S. D.; BABILONI, C.; POLICH, J. Clinical neurophysiology of aging brain: From normal aging to neurodegeneration. **Progress in Neurobiology**, v. 83, p. 375-400, 2007.

RUDEBECK, P. H.; BEHRENS, T. E.; KENNERLEY, S. W.; BAXTER, M. G.; BUCKLEY, M. J.; WALTON, M. E.; RUSHWORTH, F. S. Frontal Cortex Subregions Play Distinct Roles in Choices between Actions and Stimuli. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 51, p.13775-13785, 2008.

RUSHWORTH, M. F. S.; BEHRENS, E. T. J. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. **Nature Neuroscience**, v. 11, p.389-397, 2008.

SAITO A, N.; SAKAIA, O.; OZONOFF, A.; JARA, H. Relaxo-volumetric multispectral quantitative magnetic resonance imaging of the brain over the human lifespan: global

and regional aging patterns. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 27, p. 895-906, 2009.

SAKAGAMI M, PAN X. Functional role of the ventrolateral prefrontal cortex in decision making. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 17, n. 2, p. 228-233, 2007.

SAKAGAMI, M.; PAN, X.; UTTL, B. Behavioral inhibition and prefrontal cortex in decision-making. **Neural Networks**, v. 19, n. 8, p. 1255-1265, 2006.

SALAT, D. H.; KAYE, J. A.; JANOWSKY, J. S. Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults. **Cereb Cortex**, v. 12, n. 5, p. 494-505, 2002.

SALAT, D. H.; TUCH, D. S.; HEVELONE, N. D.; FISCHL, B.; CORKIN, S.; ROSAS, H. D.; DALE, A. M. Age-Related Changes in Prefrontal White Matter Measured by Diffusion Tensor Imaging. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1064, p. 37-49, 2005.

SALTHOUSE, T. A.; FRISTOE, N.; RHEE, S. H. How localized are age related effects on neuropsychological measures? **Neuropsychology**, v. 10, n. 2, p. 272-285, 1996.

SAMANEZ-LARKIN, G.; LEVENS, S. M.; PERRY, L. M.; DOUGHERTY, L. F.; KNUSTSON, B. Frontostriatal White Matter Integrity Mediates Adult Age Differences in Probabilistic Reward Learning. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 15, p. 5333-5337, 2012.

SAWIAK, S. J.; PICQ, J. L.; DHENAIN, M. Voxel-based morphometry analyses of in vivo MRI in the aging mouse lemur primate. **Front Aging Neurosci.**, v. 6, p. 82, 2014.

SCAHILL, R. I.; FROST, C.; JENKINS, R.; WHITWELL, J. L.; ROSSOR, M. N.; FOX, N. C. A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. **Arch Neurol.**, v. 60, n. 7, p. 989-994, 2003.

SCHMAHMANN, J. D.; CAPLAN, D. Cognition, emotion and the cerebellum. **Brain**, 129: 288–292, 2006.

SCHULTZ, W. Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 30, p. 259-288, 2007.

SEMENDEFERI, F.; ARMSTRONG, E.; SCHLEICHER, A.; ZILES, K.; VAN HOESEN, G. W. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. **Am J Phys Anthropol**, v. 114, n. 3, p. 224-241, 2011.

SOARES, J. M. Stress-induced changes in human decision-making are reversible. **Transl Psychiatry**, v. 2, n. 7, p. e131, 2012.

SOWELL, E. R.; THOMPSON, P. M.; TOGA, A. W. Mapping Changes in the Human Cortex throughout the Span of Life. **Neuroscientist**, v. 10, p. 372-378, 2004.

SQUIRE, L. R.; STARK, C. E. L.; CLARK, R. The medial temporal lobe. **Annu. Rev. Neurosci**, 27:279–306, 2004.

STEINMETZ, J. P.; HOUSSEMAND, C. What about inhibition in the Wisconsin Card Sorting Test? **Clin Neuropsychol.**, v. 25, n. 4, p. 652-669, 2011.

STEVENS, F. L.; HURLEY, R. A.; TABER, K. H. Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion. **Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 23, n. 2, p. 120-125, 2011.

STOODLEY, C. J.; SCHMANHMANN, J. D. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. **NeuroImage**, 44: 489–501, 2009.

SU, L.; WANG, L.; CHEN, F.; SHEN, H.; LI, B.; SPARESE, D. H. Representation of Brain Aging: Extracting Covariance Patterns from Structural MRI. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e36147.

TAKI, Y.; THYREAU, B.; KINOMURA, S.; SATO, K.; GOTO, R.; KAWASHIMA, R.; FUKUDA, H. Correlations among brain gray matter volumes, age, gender, and hemisphere in healthy individuals. **PLoS One**, v. 6, n. 7, p. e22734, 2011.

TAREN, A. A.; VENKATRAMAN, V.; HUETTEL, S. A. A Parallel Functional Topography between Medial and Lateral Prefrontal Cortex: Evidence and Implications for Cognitive Control. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 13, p. 5026-5031, 2011.

TEYLER, T. J.; DISCENNA, P. The topological anatomy of hippocampus: a clue to its function. **Brain Research Bulletin**, 12: 711-719, 1984.

THAMBISETTY, M.; WAN, J.; CARASS, A.; AN, Y.; PRINCE, J. L.; SUSAN, M. Longitudinal Changes in Cortical Thickness Associated with Normal Aging. **Neuroimage.**, v. 52, n. 4, p. 1215-1223, 2010.

THAMBISETTYA, M.; WANB, J.; CARASSB, A.; ANC, Y.; PRINCEB, J. L.; RESNICK, S. M. Longitudinal Changes in Cortical Thickness Associated with Normal Aging. **Neuroimage.**, v. 52, n. 4, p. 1215-1223, 2010.

TIFFANY VAN CAUTER, JEREMY CAMON, ALICE ALVERNHE, CORALIE ELDUAYEN, FRANCESCA SARGOLINI AND ETIENNE SAVE. Distinct Roles of Medial and Lateral Entorhinal Cortex in Spatial Cognition. **Cerebral Cortex**, 2:1-9, 2012.

TISSERAND, D. J.; PRUESSNER, J. C.; SANZ, E. J.; VAN BOXTEL, M. P. J.; EVANSC, A. C.; JOLLES, J.; UYLINGS, H. B. M. Regional Frontal Cortical Volumes

Decrease Differentially in Aging: An MRI Study to Compare Volumetric Approaches and Voxel-Based Morphometry. **NeuroImage**, v.17, p. 657–669, 2002.

TISSERAND, D. J.; VISSER, P. J.; BOXTEL, M. T. J.; J. JOLLES J. The relation between global and limbic brain volumes on MRI and cognitive performance in healthy individuals across the age range. **Neurobiology of Aging**, v. 21, p. 569–576, 2000.

TOMASSINI, A.; STRUGLIA, F.; STRATTA, P.; PACIFICO, R.; GIANFELICE, D.; SPAZIANI, D.; ROSSI, A. The decision making: neuroanatomy, functional exploration and mental disorders. **Riv Psichiatr.**, v. 44, n. 4, p. 226-241, 2009.

TSUJIMOTO, S.; GENOVESIO, A.; WISE, S. P. Evaluating self-generated decisions in frontal pole cortex of monkeys. **Nat Neurosci**, v. 13, n. 1, p. 120-126, 2010.

TURNER, G. R.; SPRENG, R. N. Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. **Neurobiology of Aging**, v. 33, p. 826.e1-826.e13, 2012.

VAIDYA JG, PARADISO S, PONTO LLB, McCORMICK LM, ROBINSON RG. Aging, grey matter, and blood flow in the anterior cingulate cortex. **NeuroImage**, 37, 1346–1353, 2007.

VALESSI A, McINTOSH AR, KOVACEVIC N, CHAN CSS, STUSS DT. Age effects on the asymmetry of the motor system: Evidence from cortical oscillatory activity. **Biological Psychology**, 85: 213–218, 2010.

VAN DER MEER, M. A. A.; JOHNSON, A.; SCHMITZER-TORBERT, N. C.; REDISH, A. D. Triple Dissociation of Information Processing in Dorsal Striatum, Ventral Striatum, and Hippocampus on a Learned Spatial Decision Task **Neuron** 67: 25–32, 2010.

VAN HOESEN, W. Anatomy of the medial temporal lobe. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 13, n. 8, p. 1047-1055, 1995.

VAN VELSENA, E. F. S.; VERNOOIJ, M. W.; VROOMAN, H. A.; VAN DER LUGT, A.; BRETELIER, M. M. B.; HOFMAN, A.; NIESSEN, W. J.; IKRAM, M. A. Brain cortical thickness in the general elderly population: The Rotterdam Scan Study. **Neuroscience Letters**, v. 550, p. 189-194, 2013.

VOLKER STURM A,*, DORIS LENARTZ A, ATHANASIOS KOULOUSAKIS A, HARALD TREUER A, KARL HERHOLZ C, JOHANNES CHRISTIAN KLEIN C, JOACHIM KLOSTERKÖTTER. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive–compulsive and anxiety disorders. **Journal of Chemical Neuroanatomy** 26: 293–299, 2003.

VOOGD, J.; GLICKSTEIN, M. The anatomy of the Cerebellum. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 2, n. 9, p. 307-314, 1985.

WALHOVD, K. B.; WESTLYE, L. T.; AMLIEN, I.; ESPESETH, T.; REIVANG, I.; RAZ, N.; AGARTZ, I.; SALAT, D. H.; GREVE, D. N.; FISCHL, B.; DALE, A. M.; FJELL, A. M. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. **Neurobiology of Aging**, 32, 916–932, 2011.

WALLIS, J. D. Orbitofrontal Cortex and Its Contribution to Decision-Making. **Annu. Rev. Neurosci.**, 30: 31–56, 2007.

WALTER, M.; DENIER, N.; GERBER, H.; SCHMID, O.; LANZ, C.; BRENNEISEN, R.; RIECHER-RÖSSLER, A.; WIESBECK, G. A.; SCHEFFLER, K.; SEIFRITZ, E.; MCGUIRE, P.; FUSAR-POLI, P.; BORGWARDT, S. Orbitofrontal response to drug-related stimuli after heroin administration. **Addict Biol.**, abr. 2014.

WANG, X. J. Decision making in recurrent neuronal circuits. **Neuron**, v. 60, n. 2, p. 215-234, 2008.

WEST, R. L. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. **Psychol Bull**, v. 120, n. 2, p. 272-292, 1996.

WESTLYE, L. T.; WALHOVD, K. B.; DALE, A. M.; BJØRNERUD, A.; DUE-TØNNESSEN, P.; ENGVIG, A.; GRYDELAND, H.; TAMNES, C. K.; ØSTBY, Y.; FJELL, A. M. Differentiating maturational and aging-related changes of the cerebral cortex by use of thickness and signal intensity. **NeuroImage**, v. 52, p. 172-185, 2010.

WHEELER, E. Z.; FELLOWS, L. K. The human ventromedial frontal lobe is critical for learning from negative feedback. **Brain**, v. 131 n. 5, p. 1323-31, 2008.

WICKENS, J. R.; BUDD, C. S.; HYLAND, B. I.; ARBUTHNOTT, G. W. Striatal contributions to reward and decision making: making sense of regional variations in a reiterated processing matrix. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1104, p. 192-212, 2007.

WINSTANLEY, C. A.; THEOBALD, D. E. H.; CARDINAL, R. N.; ROBBINS, T. W. Contrasting Roles of Basolateral Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Impulsive Choice. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 20, p. 4718-4722, 2004.

WORTHY, D. A.; GORLICK, M. A.; PACHECO, J. L.; SCHNYER, D. N.; MADDOX, T. W. With Age Comes Wisdom : Decision Making in Younger and Older Adults. **Psychological Science**, v. 22, p. 1375, 2011.

WUNDERLICH, K.; RANGEL, A.; O'DOHERTY, J. P. Neural computations underlying action-based decision making in the human brain. **PNAS**, v. 6, n. 106, p. 17199-17204, 2009.

ZAMARIAN, L.; SINZ, H.; BONATTI, E.; GAMBOZ, N.; DELAZER, M. Normal Aging Affects Decisions Under Ambiguity, but Not Decisions Under Risk. **Neuropsychology**, v. 22, n. 5, p. 645-657, 2008.

ZEEB, F. D.; FLORESCO, S. B.; WINSTANLEY, C. A. Contributions of the orbitofrontal cortex to impulsive choice: interactions with basal levels of impulsivity, dopamine signalling, and reward-related cues. **Psychopharmacology**, v. 211, n. 1, p. 87-98, 2010.

ZYSSET, S.; SCHROETER, M. L.; NEUMANN, J.; CRAMON, D. Y. V. Stroop interference, hemodynamic response and aging: An event-related fMRI study. **Neurobiology of Aging**, v. 28, p. 937-946, 2007.

APÊNDICE A

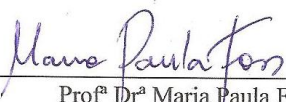
CARTA DE AUTORIZAÇÃO DOS DADOS



AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS

Declaro para os devidos fins, que cederemos à pesquisadora Carine Carolina Wiesiolek, o acesso aos dados de ressonância magnética e testes neuropsicológicos adquiridos durante o doutorado da profa. Dra. Maria Paula Foss para serem utilizados na pesquisa: ENVELHECIMENTO NORMAL E TOMADA DE DECISÃO: UMA AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DA CIRCUITARIA ENVOLVIDA, que está sob a orientação da Professora Dra. PAULA REJANE BESERRA DINIZ, cujo objetivo é avaliar, através de métodos de ressonância Magnética quantitativa, as alterações estruturais consequentes do envelhecimento saudável em regiões corticais e subcorticais envolvidas no processo de tomada de decisão. Além disso, verificar se existe correlação com o desempenho em funções executivas.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos da Resolução 196/96-III.3.i e suas complementares, comprometendo-se o/a mesmo/a a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.



Profª Drª Maria Paula Foss
Professora da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras
Universidade de São Paulo

Maria Paula Foss
Neuropsicóloga
CRP - 06/48498

Maria Paula Foss
Neuropsicóloga
CRP - 06/48498

APÊNDICE B

CASUÍSTICA - SELEÇÃO DOS IDOSOS VOLUNTÁRIOS QUE PARTICIPARAM DO ESTUDO

A casuística foi composta por 60 idosos de Núcleos e Associações de Terceira Idade, de convênio médico geriátrico da cidade de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), especificamente do Ambulatório de Neurologia Comportamental e do Ambulatório de Geriatria de Alta Dependência. Esses indivíduos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

1. Critérios de Inclusão:

- Faixa etária: mais de 60 anos
- Sexo: proporção equivalente entre homens e mulheres.
- Escolaridade: 2ª série até 8ª série do Ensino Fundamental.
- Fluentes na língua portuguesa.
- Indivíduos saudáveis

2. Critérios de Exclusão:

- Afecções do Sistema Nervoso Central:
 - i. História de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT) com ou sem seqüelas com diagnóstico clínico ou radiológico, ou outras doenças cerebrovasculares.
 - ii. Epilepsia de qualquer natureza em tratamento com diagnóstico clínico ou através de Eletroencefalografia (EEG).
 - iii. Doenças neurodegenerativas com diagnóstico firmado ou provável.
 - iv. Histórico de hematoma intracraniano, hidrocefalia de pressão normal ou tumor cerebral diagnosticado.

- v. História de traumatismo cranioencefálico grave ou múltiplo.
- vi. Neurosífilis ou infecção por vírus de imunodeficiência humana (HIV) em qualquer fase.
- vii. Portador de déficits neurosensoriais ou incapacidades sensitivo/ motora que dificultem a realização dos testes propostos (hipoacusia importante, déficit visual, déficit importante de campo visual ou no reconhecimento de cores).

•Afecções Osteoarticulares:

- i. Doenças reumáticas ou ortopédicas que impossibilitem as tarefas manuais avaliadas.

•Transtornos psiquiátricos:

- i. Diagnóstico de transtornos de humor ou psicóticos de qualquer natureza.

•Afecções endócrinas:

- i. Diabetes mellitus diagnosticada com ou sem tratamento medicamentoso.
- ii. Diagnóstico de hipo/ hipertireoidismo não compensado (exame < 6 meses)
- iii. Deficiências documentadas de vitaminas B12 e ácido fólico, deficiência de niacina ou hipercalcemia.
- iv. Deficiências de hormônio do crescimento ou estados de hipo ou hipercortisolismo.

•Afecções pulmonares:

- i. Diagnóstico de doença pulmonar grave (pressão parcial de oxigênio ambiente < 60) ou dependente de oxigênio.

- ii. Asma grave refratária.

•Afecções cardiovasculares:

- i. Diagnóstico de doença cardíaca grave ou terminal.
- ii. História de infarto agudo do miocárdio ou coronariopatia documentada.
- iii. Hipertensão moderada a grave definida segundo os critérios do Consenso Brasileiro de Hipertensão.
- iv. Sinais periféricos de aterosclerose avançada.
- v. Anemia apresentando níveis de hemoglobina abaixo de 10mg/dl.

•Outros diagnósticos:

- i. Insuficiência Renal Crônica em diálise ou Insuficiência Renal Aguda
- ii. insuficiência hepática de qualquer etiologia
- iii. história de alcoolismo crônico (>3 doses/dia)
- iv. doença terminal de qualquer etiologia
- v. Ausência de delirium clínico.

•Medicações suscetíveis a alterar o Sistema Nervoso Central:

- i. Antipsicóticos típicos e atípicos
- ii. Antidepressivos
- iii. Anticonvulsivantes
- iv. Metildopa, clonidina ou similares
- v. Corticóides > 5mg MTC ou equivalente
- vi. Benzodiazepínicos < 6 meses ou > 10 mg DZP

Os participantes do estudo foram recrutados no período de novembro de 2004 a março de 2007 durante o doutorado da professora Dr^a Maria Paula Foss e foram submetidos ao mesmo protocolo de investigação que foi aprovado, em 08/11/04, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (Processo HC nº. 9205/2004). Esse protocolo constou, inicialmente, da avaliação com um médico que utilizou de exames clínicos e laboratoriais, seguido pela Avaliação Neuropsicológica e Ressonância Magnética de crânio.

Todos os pacientes foram avaliados inicialmente por médico geriatra que após assinatura do Termo de Consentimento Livre e informado avaliou:

- queixa de memória, definida pela presença de pelo menos uma resposta afirmativa nas perguntas relacionadas com a avaliação desse déficit cognitivo (FISHMAN, 2003).
- Todos os critérios de exclusão foram avaliados por meio da entrevista de anamnese ou de instrumentos específicos, como o:
 - MINI International Neuropsychiatric Interview – Versão Brasileira (AMORIN, 1998) para excluir diagnósticos psiquiátricos.
 - Mini Exame do Estado Mental que deveria estar acima de 2 desvios padrões da média para os dados normativos brasileiros pelos anos de escolaridade (BRUCKI *et al*, 2003 e FISHMAN, 2003) para avaliar a presença de doença neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central.
 - Exames laboratoriais, a saber: VDRL, HMG, Cálcio, Glicemia de jejum e TSH, sem alterações.
 - Escala de Atividade de Vida Diária – Índice de Katz que deveria ser independente para as básicas e instrumentais.
 - *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) de 0 ou 0,5.

Posteriormente, os pacientes elegíveis foram encaminhados para o a avaliação neuropsicológica e o exame de ressonância magnética.

APÊNDICE C

PRODUÇÃO TÉCNICA: ARTIGO DE REVISÃO SUBMETIDO PARA O JORNAL BRASILEIRO DE PSIQUIATRIA

Título: Envelhecimento normal e a tomada de decisão: Uma revisão sistemática da literatura dos 10 últimos anos

Title: Normal aging and decision making: A systematic review of the literature of the last 10 years

Carine Carolina Wiesiolek¹, Maria Paula Foss², Paula Rejane Beserra Diniz^{1, 3}

1 Neuropsychiatric and Cognitive Neuroscience Post-Graduation Program – Federal University of Pernambuco – UFPE, Pernambuco, Recife, Brasil.

2 Clinical Hospital - Federal University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

3 Telehealth Center, Internal Medicine, Federal University of Pernambuco – UFPE, Pernambuco, Recife, Brasil.

Resumo:

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática para investigar o processo de tomada de decisão em idosos saudáveis. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática na base de dados SciELO, LILACS, PsycINFO, Scopus e PubMed com as palavras-chave decision making and aging (de acordo com a descrição dos termos Mesh) dos últimos 10 anos. **Resultados:** Foram encontrados 9 estudos de diferentes países, que investigaram 441 jovens e 377 idosos. Todos os trabalhos utilizaram o *IOWA Gambling Task* como forma de avaliação comparativa do processo de tomada de decisão. **Conclusão:** Os artigos avaliados não apresentaram um consenso em relação a existência de diferenças na performance do processo de tomada de decisão entre idosos e jovens, sendo que 78% dos artigos não encontram diferenças significativas entre os grupos. Porém, 100% dos estudos que avaliaram o aprendizado encontram diferenças significativas. Além disso, daqueles que observaram o comportamento dos indivíduos perante as perdas e ganhos, 60% mostraram que os idosos apresentam mais escolhas desvantajosas ao longo do teste.

Palavras-chave: tomada de decisão, envelhecimento, *IOWA Gambling Task*

Abstract:

Objective: Carry out a systematic review to assess the process of decision making in healthy elderly. Methods: We performed a systematic search on SciELO, LILACS, PsycINFO, Scopus and PubMed data base with keywords decision making and aging (according to the description of Mesh terms) at least 10 years. Results: We found nine studies from different countries, who investigated 441 young and 377 elderly. All studies used the IOWA Gambling Task as a way of benchmarking the process of decision making. Conclusions: Evaluated articles showed no consensus on the existence of differences in the performance of the process of decision making between old and young, 78% of the articles did not have significant differences between groups. However, 100% of the studies that assessed learning did find relevant differences. Furthermore, those who observed the behavior of individuals in the face of losses and gains, 60% showed that the elderly have more disadvantageous choices throughout the test.

Keywords: decision making, aging, *IOWA Gambling Task*

Introduction

Decision making is a basic cognitive process of human behavior in which an option is chosen, or a course of actions are selected between a set of alternatives¹. As a condition of health and well-being throughout life, decision making has fundamental importance in aging². The best decision is related to the ability to choose behavioral strategies that are part of a particular context, the anatomical point of view, involves the prefrontal cortical region especially the ventromedial portion, essential for reasoning and decision making^{3,4}.

Normal aging causes damage to executive functions, being a process shaped by individual differences and by the weakness of cognitive and functional operations as well as atrophy of brain structures^{5,6}. With increasing age, functional brain circuits and neurotransmitter system become less efficient, which can show changes in decision-making and reward-related learning in the elderly⁷.

The decline in executive functions has an association with anatomical changes in the frontal lobe and related circuits and age represents an important factor of impact in these changes with consequent influence on decision making⁸⁻¹⁰. Functionally, the process of decision making has been assessed by neuropsychological tests, being IOWA Gambling Task (IGT) the most used one which is widely applied in the evaluation of possible cognitive deficits in healthy, neurological, and/or psychiatric populations¹¹⁻¹⁶.

The aim of this review is to understand the influence of aging in the process of decision making in healthy humans.

Methods

We performed a systematic search in the database SciELO, LILACS, PsycINFO, Scopus and PubMed with the keywords decision making and ageing (according with the description of the Mesh terms). The keywords were combined using the Boolean operator AND, without language restriction. The inclusion criteria were: clinical trials in healthy humans (screening for neurological and psychiatric diseases), comparison of results between young and old subjects, and the last 10 years that used the IGT to analyze the decision making. We excluded studies involving elderly subjects with neurological pathologies or without comparison with younger individuals. It was considered as the primary outcome the decision making in healthy elderly. The method used to accomplish this revision followed the model Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁷. The search result and the selection process are shown in Figure 1.

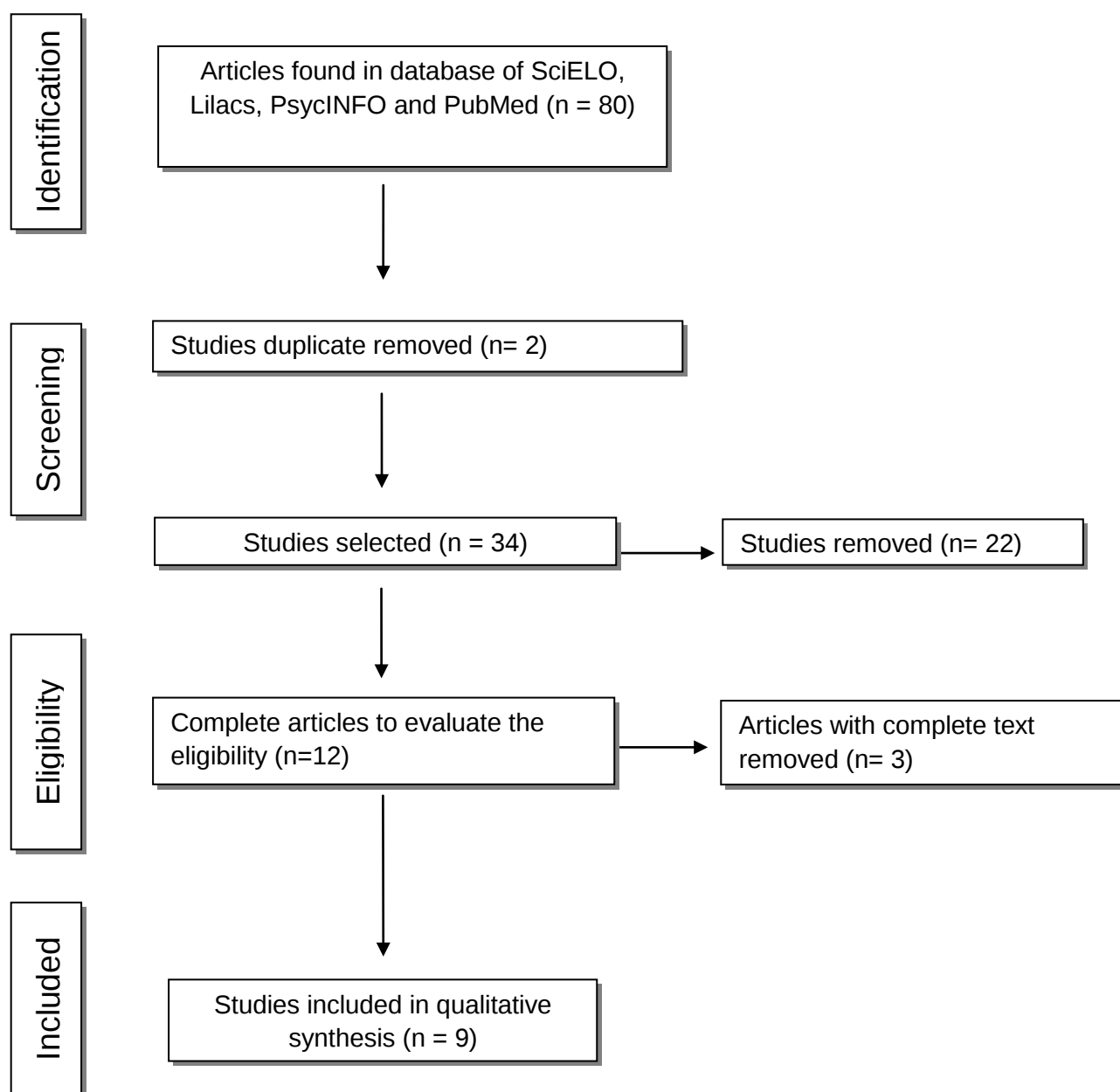


Figure 1.Flowchart illustrating the process of selection and analysis of articles.

Results

We found nine studies from different countries, who investigated 441 young and 377 elderly who played the IGT as a way of benchmarking the process of decision making. Only two articles showed significant difference in the experiment between younger and older according to the evaluation of the overall performance evaluated by the test (Table 1).

Table 1. Study characteristics and results.

Reference	Population	Neuropsychological Assessment	Results
MacPherson <i>et al.</i>, 2002¹⁸	n: 30 young, age: 28.8 ± 6,0 n: 30 adults, age: 50.3 ± 5,7 n: 30 elderly, age 69.9 ± 5,5.	Wechsler Adult Intelligence Scale III	Statistically significant differences have not been found between age groups in the performance of IGT. There was a higher preference by the card blocks “B” and “D”, through a similar form between groups.
Lamar and Resnick, 2004¹³	n: 23 young, age: 28.4 ± 5,9 n: 20 elderly, age: 69.1 ± 5,0	Mini Mental State Examination (MMSE), Primary Mental Abilities, measure of depressive symptoms of the Center for Epidemiologic Studies of Depression.	Differences have not been found between elderly and young individuals in the performance throughout IGT.

Wood <i>et al.</i>, 2005¹⁹	n: 88 young, age: 22.14 ± 4,47 n: 67 elderly, age: 77.3 ± 4,61	Wechsler Adult Intelligence Scale III - Abbreviated Scale	Elderly and young individuals didn't presented difference in the performance throughout the game, with greater selection of the decks of cards "C" e "D". Both groups presented quick learning of the task.
Denburg <i>et al.</i>, 2005⁴	n: 40 young, age between 26 and 55 years. n: 40 elderly, age between 56 and 85 years.	Beck depression Inventory, Wechsler Intelligence Scale III, Benton Facial Recognition Test, Wide Range Achievement Test, Rey Auditory -Verbal Learning Test, Benton Visual Retention Test, Verbal fluency, Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test.	Elderly presented significant difference of performance compared with young individuals showing difficulty to choose advantageous cards. In regard to behavior, there was a significant difference between the young and older group, with older demonstrating the higher rate of impaired performance.
Schneider and Parente, 2006²⁰	n: 42 young, age: 24 ± 4,43 n: 40 elderly, age: 68 ± 5,01.	Mini Mental State Examination (MMSE), Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)	There was no significant difference in performance and learning among groups of elderly and young. Young and old selected higher number of decks "C" and "D" along the IGT.
Fein, McGillivray and Finn, 2007²¹	n: 112 young, age: 37,8 ± 10,8 n: 52	Rey-Osterrieth Complex Figure, Trail Making Test A and B, Symbol Digit Modalities Test, Short Category Test,	The elderly group played fewer decisions advantageous when compared to young subjects. According to the Denburg's

	elderly, age: 73.7 ± 7,4.	Controlled Oral Word Association Test, Paced Auditory Serial Addition Test, Block Design, Stoop Color and Word Test, Fregly Ataxia Battery.	classification (Denburg <i>et al.</i> , 2005), there was significant difference between old and young groups: 15% of elderly and 4% of young adults had impaired behavior, 46% of elderly and 71% of young people had unimpaired behavior.
Zamarian <i>et al.</i>, 2008²²	n = 33 young adults age: 36,1 ± 13,7 n = 52 elderly age: 69,3 ± 7,0	Regensburger Wortflussigkeits Test, Numberger-Alters Inventar, Trail Making Test, Graded Difficulty Arithmetic Examination, Arnett Sensation Secking Inventory.	Old and young had similar performance but the elderly showed lower performance compared to young people in the choice of advantageous cards, but no significance. According to the classification of behavior through IGT proposed by Denburg <i>et al.</i> (2005), there was significant difference between older and younger as individuals with borderline behavior: 53.8% of the elderly and 33.3% of young people and the advantageous behavior 44.2% of elderly and 66.7% young.
Bakos <i>et al.</i>, 2010²³	n= 36 young adults, age: 29.8 ± 4,63; n= 36 elderly, age: 66.8 ±	Mini Mental State Examination (MMSE), Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)	There was no difference in performance between young and old in the overall performance and the number of letters taken from each deck. No differences were found for the classification of subtypes of behavior proposed by Denburg <i>et al.</i> , (2005).

Carvalho <i>et al.</i>, 2012²⁴	n: 40 young, age: 25.5 ± 4,7	Beck depression Inventory, Mini Mental State Examination (MMSE), Self-Report Questionnaire, Wechsler Intelligence Abbreviated Scale.	There was no difference in overall IGT performance between young and old.
	n: 40 elderly, age: 67.4 ± 5,02.		There was significant difference to learning throughout the task between the groups, with only learning in young people. According to the classification of behavior through IGT proposed by Denburg <i>et al.</i> (2005), there wasn't difference between groups.

As stated, it is observed that the findings on decision making in the elderly are still divergent, with most studies (seven studies) not pointing difference to the process of decision making between young and old individuals. As for learning during the task proposed by IGT, only two studies evaluated the learning and these showed significant results, with youth presenting better learning.

The age-related characteristics of the individuals included in the studies were similar, with mean age between the young and elderly comparable between studies. Neuropsychological assessment applied to the individuals involved showed wide variation, but all studies performed exclusion for neurological and/or neuropsychiatric changes to ensure that the findings relate to the healthy elderly. No studies included

in this review conducted evaluation with neuroimaging techniques, which reinforces the need for studies with structural analysis on this subject.

Discussion

The objective of this review was to survey the literature on the process of decision making in the elderly compared to young subjects, having as parameter the analysis of IGT. The results of the studies found are contradictory and suggest that the behavioral patterns of decision making in the elderly has not presented yet consensus in the literature. Most studies do not point difference between elderly and young people in this process. Another outcome presented in studies was the learning process during the task: only two studies carried out this evaluation and showed difference in the learning process, which is faster and more efficient in young individuals.

Through behavioral analysis, it was observed that five studies classified the behavior of decision-making, and between them three showed that olders have less advantageous decision compared to the young individuals.

Assigns to these contradictory findings lack of studies related to the subject, the possible methodological errors in the studies, as well as the possible low sensitivity of IGT for decision making in the elderly.

The IOWA Gambling Task was developed by Bechara *et al.*²⁵ to evaluate the process of decision making in patients with lesion of ventromedial prefrontal cortex. The most used method of scoring internationally is the overall value of performance and the calculus by blocks of cards. In the overall assessment, the performance of participant is judged by the choices of advantageous decisions quantified by the number of cards chosen from “good” blocks (blocks C and D) minus the number of cards chosen from “bad” blocks (blocks A and B), or $[(C + D) - (A + B)]$ 4,26. Decisions with lower advantages are characterized by for greater versus smaller immediate reward, even if they cause negative consequences in the long term²¹. At the beginning of the task, individuals begin to choose often cards with higher gains and also with higher losses and, subsequently with experience, individuals without cognitive impairment learn to choose the best cards and so maximize gains¹⁹. The

calculation by blocks indicates the learning capacity during testing. Regarding the selection of cards, more choices for deck A are indicative of choosing risk and B are common in healthy individuals²⁶.

The IOWA allows classifying the behavior of individual decision-making in terms of skill in adaptive or impaired decision making²³. Denburget *al.*⁴ proposed an additional classification based on behavior acquired during decision making, it is about monetary choices in the short and long term and thus classify the participant with advantageous, borderline or impaired behavior. Using this same classification, four studies have classified the behavior of volunteers in advantageous, impaired and borderline. Of these, three studies found elderly patients with significantly impaired performance compared to young subjects. According to Peters *et al.*²⁷ changes in the decision-making process related to age favor the decision of poorer quality so that the adaptive processes at this stage of life include greater emotional selectivity and greater life experience to predict better or worse decisions depending on the situation.

Wood *et al.*¹⁹ also conducted a modified analysis of the IGT proposed by Busemeyer and Strout²⁸ which analyzes the decision-making with mathematical calculations based on the model of expectancy-valence. These authors found that, in the elderly, it was higher valuation gains and expected reward. The groups used different strategies: young people used more memory and learning whereas elderly gave more importance to losses and gains. Furthermore, it was also observed that younger individuals showed greater negativity bias at neural and behavioral level whereas elderly did not increase the level of attention across the negative information.

Denburget *al.*²⁹ added a greater number of elderly to the previous study and make an analysis conducted by Skin Conductance Response (SCR). These authors observed that older patients showed strong decision making ability showing anticipatory SCR responses against advantageous decisions. However, it was observed that elderly individuals with poor performance in the IGT were indifferent to emotional responses both positive and negative, pointing to the fact that the decision process showed no dependence on any of the types of markers in the elderly who

have impaired response. According with Wood *et al.*¹⁹ for emotional processing differently to younger individuals, the elderly may show less bias in the loss of negativity during cognitive tasks.

Regarding the assessment of knowledge acquired during the course of the task, only two studies conducted this analysis in which was found a significant difference between young and old, with young people showing better learning. According to Brand *et al.*³⁰ a poor performance during the IGT can be caused by a deficit in implicit learning, as people learn about their choices during the experience gained in the test. Since in IGT there is no information regarding the likelihood, participants need to learn about the value of the options selected and feedback throughout their choices, also elderly have decreased cognitive stability and flexibility to react to advantageous decisions facing negative feedback, the which can mean difficulty learning in this group ambiguous conditions²².

In reviewing the studies included, it is observed that most of them found no difference in the process of decision making in accordance with the overall performance of the test. According with Carvalho *et al.*²⁴ different cognitive strategies are used for the performance between young and old is no different. Moreover, the lack of difference in results may be due to low sensitivity of IOWA the differences occurring in healthy aging²³.

Limitations found this review are assigned to the divergence of tests used in neuropsychological assessment and a possible low sensitivity of the test used as a parameter for comparison, which also suggests the adoption of different parameters for the elderly during the performance test.

In fact, our results suggest weak difference in the decision-making process in the elderly. Still, it is necessary that this issue is target for further studies to investigate the performance between young and old, as well as evaluation of the analytical performance and emotional. Furthermore, it is important to have a greater understanding of the strategies used in the process of decision making and the anatomical areas involved in performing this task, as some authors point out that the

similarities regarding performance can exist thanks to the involvement of structures and different brain networks (compensatory) in the elderly.

During aging, the dorsolateral portion dysfunction is more sensitive than the ventromedial, so that changes in executive functioning and working memory are more sensitive to changes at this stage, so that the effects of aging and emotional processing in decision making are less apparent because they are more specific to the ventromedial area²².

Denburg *et al.*⁴ even after screening normal individuals considered healthy, studies show that differences in decision making observed between young and elderly may be due to disproportionate aging of ventromedial cortex can be explained by the slowness in learning and the individual differences in personality, such as the presence of impulsivity. MacPherson *et al.*¹⁸ asserted that the theory about aging of the frontal lobe would be located in the dorsolateral portion that other areas that comprise and therefore, the differences are not observable in the IGT, since this test involves the more ventromedial area.

Lamar and Resnick¹³ observed that the tasks related to the function of the orbitofrontal cortex has greater sensitivity to the effects of aging when compared to measures of the functioning of the dorsolateral prefrontal cortex. These authors relate this difference in susceptibility to various sites of the aging prefrontal cortex and recruitment from different regions of the brain alternative for solving the task in the elderly.

Aging is also associated with accelerated deterioration of the dorsolateral cortex, with early onset and rapid progression throughout the frontal lobe affecting executive function and less effect on emotional processing and decision making frontal functions that are more geared to the ventromedial cortex thus, the differences in age-related frontal cortex may show different paths depending on the area of the frontal lobe involved in the task¹⁸.

It is known that the age-related changes in cognitive abilities such as memory and processing speed as well as increased reliance on automatic and adaptive motivational processes in older adults focus more on affective information (especially

positive) meaning that more adults old and younger may respond differently to risk information^{10, 31}.

Conclusion

Articles evaluated showed no consensus on the existence of differences in the performance of the process of decision making between old and young, with 78% of the publications are not showed significant differences between groups. This finding may be attributed to the use of different cognitive strategies on the part of the elderly and the low sensitivity of IOWA in detecting changes in this population. Another interesting finding was in relation to learning, 100% of the studies that performed this evaluation are significant differences between the groups. Furthermore, those who observed the behavior of individuals in the face of losses and gains, 60% showed that the elderly have more disadvantageous choices throughout the task.

Individual contributions

Ms Carine Wiesiolek: substantially contributed to conception, analysis and interpretation of data;

PhD Maria Paula Foss and PhD Paula R. Beserra Diniz: substantially contributed to drafting the article and revising it critically for important intellectual content. They had given the final approval of the version to be published.

Conflicts of interest and financial disclosures

There were no conflicts of interests and financial support.

References

1. Wang, Y, Ruhe G. The Cognitive Process of Decision Making. Int Journal of Cognitive Informatics and Natural Intelligence. 2007 (1): 73-85.
2. Boyle PA, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Risk Aversion is Associated with Decision Making among Community-Based Older Persons. Front Psychol. 2012; 3:205.

3. Soares JM, Sampaio A, Ferreira LM, Santos NC, Marques F, Palha JA, *et al.* Stress-induced changes in human decision-making are reversible. *Transl Psychiatry*. 2012; 2:e131.
4. Denburg NL, Tranel D, Bechara A. The ability to decide advantageously declines prematurely in some normal older persons. *Neuropsychologia*. 2005;43(7):1099-106.
5. Mell T, Wartenburger I, Marschner A, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR. Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Front Hum Neurosci*. 2009; 3:34.
6. Raz N, Rodrigue KM, Haacke EM. Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Feb;1097:84-93.
7. Eppinger B, Hammerer D, Li SC. Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Oct;1235:1-17.
8. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*. 2007 Sep;17(3):213-33.
9. Grieve SM, Williams LM, Paul RH, Clarck CR, Gordon E. Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. *Am J Neuroradiol*. 2007 Feb 28;226 –35.
10. Ska B, Fonseca, RP, Scherer SC, Oliveira CR, Parente MAMP. Mudanças no processamento cognitivo em adultos idosos: déficits ou estratégias adaptativas? *Estudo Interdisciplinar Envelhecimento*. 2009; 14: 13-24.
11. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*. 2000 Nov;123 (11):2189-202.
12. Bechara A. Disturbances of emotion regulation after focal brain lesions. *Int Rev Neurobiol*. 2004;62:159-93.

13. Lamar M, Resnick SM. Aging and prefrontal functions: dissociating orbitofrontal and dorsolateral abilities. *Neurobiol Aging*. 2004 Apr;25(4):553-8.
14. Cheng CP, Sheu CF, Yen NS. A mixed-effects expectancy-valence model for the Iowa gambling task. *Behav Res Methods*. 2009 Aug;41(3):657-63.
15. Rogalsky C, Vidal C, Li X, Damasio H. Risky decision-making in older adults without cognitive deficits: an fMRI study of VMPFC using the Iowa Gambling Task. *SocNeurosci*. 2012;7(2):178-90.
16. Cardoso CO, Cotrena C. Tomada de decisão examinada pelo Iowa GamblingTask: Análise das variáveis de desempenho. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*. 2012; 5: 24-30.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J ClinEpidemiol*. 2009 Oct;62(10):e1-34.
18. MacPherson AE, Phillips LH, Sala SD. Age, Executive Function, and Social Decision Making: A Dorsolateral Prefrontal Theory of Cognitive Aging. *Psychology and Aging*. 2002; 17: 598–609.
19. Wood S, Busemeyer J, Kolling A, Cox CR, Davis H. Older adults as adaptive decision makers: evidence from the Iowa Gambling Task. *PsycholAging*. 2005 Jun;20(2):220-5.
20. Schneider DDG, Parente MAMP. O Desempenho de Adultos Jovens e Idosos na Iowa GamblingTask (IGT): Um Estudo sobre a Tomada de Decisão. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2006; 19: 442-450.
21. Fein G, McGillivray S, Finn P. Older adults make less advantageous decisions than younger adults: cognitive and psychological correlates. *J IntNeuropsychol Soc*. 2007 May;13(3):480-9.

22. Zamarian L, Sinz H, Bonatti E, Gamboz N, Delazer M. Normal aging affects decisions under ambiguity, but not decisions under risk. *Neuropsychology*. 2008 Sep;22(5):645-5
23. Bakos DS, Parente MAMP, Bertagnolli AC.A Tomada de Decisão em Adultos Jovens e em Adultos Idosos: Um Estudo Comparativo. *Psicologia Ciência e Profissão*. 2010; 30: 162-173.
24. Carvalho JC, Cardoso C de O, Shneider-Bakos D, Kristensen CH, Fonseca RP. The effect of age on decision making according to the Iowa gambling task.Span J Psychol. 2012 Jul;15(2):480-6.
25. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*. 1997 Feb 28;275(5304)
26. Bechara A. Risky Business: Emotion, Decision-Making, and Addiction. *Journal of Gambling Studies*.2008; 19: 20-27.
27. Peters E, Hess TM, Vastfja D, Auman C. Adult Age Differences in Dual Information Processes Implications for the Role of Affective and Deliberative Processes in Older Adults' Decision Making. *Perspectives on Psychological Science*. 2007; 2: 1-2
28. Busemeyer JC, Strout JR. A Contribution of Cognitive Decision Models to Clinical Assessment: Decomposing Performance on the Bechara Gambling Task Psychological Assessment. *The American Psychological Association*. 2002; 14: 253–262.
29. Denburg NL, Recknor EC, Bechara A, Tranel D. Psychophysiological anticipation of positive outcomes promotes advantageous decision-making in normal older persons. *Int J Psychophysiol*. 2006; Jul;61(1):19-25.
30. Brand M, Markowitsch HJ. Aging and Decision-Making: A Neurocognitive Perspective. *Gerontology*. 2010; 56:319–324
31. Finucane ML. Emotion, Affect, and Risk Communication with Older Adults: Challenges and Opportunities. *J Risk Res*. 2008;11(8):983-97.

APÊNDICE D
PRODUÇÃO TÉCNICA: ARTIGO ORIGINAL PARA SER SUBMETIDO À
NEUROBIOLOGY OF AGING

Normal Aging and Decision Making: An Assessment of Structural Circuit

Carine Carolina Wiesiolek¹, Maria Paula Foss², Paula Rejane Beserra Diniz^{1,3}

¹Neuropsychiatric and Cognitive Neuroscience Post-Graduation Program – Federal University of Pernambuco – UFPE, Pernambuco, Recife, Brasil.

²Clinical Hospital - Federal University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

³Telehealth Center, Internal Medicine, Federal University of Pernambuco – UFPE, Pernambuco, Recife, Brasil.

Abstract

The brain aging is a complex and heterogeneous process associated with structural change and inevitable cognitive decline, which may cause deficits in decision making, where elderly are more vulnerable to disadvantageous decisions due to inefficiency of functional brain circuits and neurotransmitter system. The neural mechanisms involved in decision making process are an important subject of research in the field of cognitive and behavioral neuroscience, but studies that evaluate the structural degeneration associated with the functional changes in healthy elderly are still limited. This study is cross sectional and retrospective, conducted through secondary data. The base was comprised of a set of magnetic resonance imaging, weighted T1 and T2, and scores from Stroop test and Wincosin Card Sorting Test. The cortical thickness, volume and T2 relaxation times were correlated with scores from neuropsychological tests. Our results showed volumetric and cortical thickness changes and relaxometry in important anatomical regions involved in decision making. Highlighting degenerative changes in the medial temporal lobe, orbitofrontal cortex, superior and inferior frontal gyrus, accumbens and putamen, correlated with deficits on executive function. These results support the hypothesis that microstructural changes in the brain may be associated with deficits in executive functions and possibly contributing to impulsive and less adaptive decision making behavior.

Keywords: aging, decision making, neuroanatomy

1. Introduction

Normal aging causes damage to executive functions being a process shaped by individual differences and the fragility of cognitive and functional operations, as well as atrophy of brain structures (Mell et al., 2009; Raz et al., 2007). The brain aging is a complex and heterogeneous process associated with structural changes and cognitive decline inevitable (Bendlin et al., 2010; Gunning-Dixon et al., 2012; Meurier et al., 2014). Deficits in executive function are consequence to structural changes related to the aging and provoke personal and social problems (Grieve et al., 2007; Brand and Markowitsch, 2010).

The aging process affects the system of reward and punishment which can generate deficits in decision making. This can make the elderly vulnerable to disadvantageous decisions consequents of the inefficiency of functional neurotransmitter system and brain circuits (Eppinger et al., 2011; Dong et al., 2014). This deficit is extremely relevant to the daily lives of these people, since they are often faced with situations that require decision making about financial management, health care, housing and transport (Fein et al., 2007; Zamarian et al., 2008)

Decision making is a basic cognitive process of human behavior in which an option is chosen or a series of actions are selected among a set of alternatives (Wang, 2004). The appropriate decision making is related to the ability to choose behavioral strategies that are part of a particular context and involves especially the prefrontal cortex, which is also critical for reasoning (Denburg et al., 2005; Soares et al., 2012). In addition, there is evidence of the involvement of several other cortical and subcortical structures in this process as the cingulate cortex, amygdala and striatum (Haruno and Kawato, 2006; Levy and Dubois, 2006; Rushworth and Behrens, 2007; Floresco et al., 2008; Tomasseini et al., 2009, Li et al., 2010).

The neural mechanisms involved in decision making process has been focus of research in the field of cognitive and behavioral neuroscience (Funahashi, 2008) but neuroimaging studies involving this process in aging has shown limitations as disassociation between function and structural deficits, and thus the mechanisms involved in this operation within the prefrontal cortex and other regions involved remain poorly understood (Coutlee and Huettel, 2013).

We undertook this study to evaluate, through quantitative magnetic resonance and neuropsychological examinations, anatomical and functional changes associated with cortical and subcortical regions involved in decision making process in healthy elderly.

2. Participants and methods

2.1 Participants

Data were obtained from a retrospective database (Foss et al., 2013). The study group consisted of 51 right-handed volunteers (37 females and age range: 60-83). All subjects were diagnosed as healthy, with exclusion of any abnormality that may interfere with cognitive and cerebral functioning.

2.2 Clinical assessment

An experienced geriatrician assessed each participant to exclude medical conditions such as diseases of the central nervous system that compromised cognitive function; sensorineural deficits or sensorimotor incapacitation that would impair the execution of the proposed tests. Also included in the protocol are healthy history, depression inventory and medication inventory.

Healthy individuals were submitted to the neuropsychological evaluation using the Stroop Test (Miller and Cohen, 2001) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Nyhus and Barcelos, 2009), conducted by a neuropsychologist with experience in cognitive assessment of elderly individuals. Other demographic variables were collected by informal questionnaires with the patient such as schooling, occupation, socioeconomic level and handedness. The study was approved by the local Ethics Committee.

2.3 MRI data Acquisition

MRI images were acquired in a 1.5 Tesla MR machine (Magnetom Vision; Siemens, Erlangen, Germany). The image protocol included two identical axial gradient-echo sequences (TR = 34 ms; TE = 11 ms; slice thickness = 5 mm; and number of slices = 34), one axial SE multi-echo sequence (TR = 3000 ms; TE =

22/60/120 ms; and 20 slices, 5-mm thickness) used to generate the T2 relaxometry map; and one sagittal volumetric 3DT1 MPRAGE sequence (TR = 9.7 ms; TE = 4 ms, and 160 slices 1-mm thick), used for volumetry and tissue classification.

2.4 MRI analysis

2.4.1 Segmentation, Volume and cortical Thickness: The automated procedures for obtaining cortical thickness and volumetric measures of the different brain structures were described by Fischl et al. (2002). This procedure was accomplished using the Freesurfer package version 4.5 (Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, Massachusetts, USA). This software classifies each voxel with a neuroanatomical label based on probabilistic information automatically estimated from a manually labeled training set. This technique has accuracy comparable to manual labeling (Fischl et al. 2002).

2.4.2 Relaxometry: The T2 relaxation time of brain tissue was obtained using the software RelaxoN. This application performs a linear fit to each voxel resulting in a map that is used to obtain T2 values in different regions of interest, obtained previously in the segmentation step.

2.5 Statistical analysis

To check the relation between the values of volume, cortical thickness, relaxometry of the structures of interest, neuropsychological tests and age was used the Pearson's correlation. For data analysis, MedCalc, version 9.3, and Excel software were used.

3. Results

Advancing age was associated with decreases in the volume, the cortical thickness and the increase of relaxation time in prefrontal subregions, structures of limbic system and striatum. However, the magnitude of effects varied among brain regions.

3.1. Main effects related with volume, cortical thickness and relaxation time in prefrontal cortex.

3.1.1. Prefrontal ventromedial cortex.

All of the ventromedial cortex regions showed moderate correlation between age and thickness, relaxation time and volume, except the anterior cingulate and right frontal pole, all measures are presented in Table 1. About executive functions, some measures correlated with the Stroop test: volume of orbitofrontal cortex left ($r = -0.39$) and right ($r = -0.36$), anterior cingulate gyrus left ($r = -0.31$) and right ($r = -0.31$); thickness of right lateral orbitofrontal cortex ($r = -0.33$); T2 relaxation time of left medial orbitofrontal cortex ($r = 0.30$) and right ($r = 0.34$), orbitofrontal cortex left ($r = 0.30$) and right ($r = 0.37$), the left anterior cingulate gyrus ($r = 0.30$) and right ($r = 0.43$).

3.1.2. Prefrontal dorsolateral cortex

All the measures of dorsolateral prefrontal cortex showed moderate correlation with age except the volume of left and right rostral middle frontal gyrus and right caudal middle frontal gyrus, all measures are presented in Table 2. Some of these alterations had significant correlation with cognitive deficits. A bad performance in Stroop test was correlated with a decrease of volume of superior frontal gyrus left ($r = -0.30$) and right ($r = -0.33$); thickness of caudal middle frontal gyrus left ($r = -0.32$) and right ($r = -0.33$); relaxation time of superior frontal gyrus left ($r = 0.30$) and right ($r = 0.31$), rostral middle frontal gyrus left ($r = 0.30$) and right ($r = 0.33$) and caudal middle frontal gyrus left ($r = 0.30$) and right ($r = 0.33$). In the WCST, just the decrease of volume of rostral middle frontal gyrus left ($r = 0.43$) and right ($r = 0.39$) had correlation with a performance in the test.

3.1.3. Prefrontal ventrolateral cortex

The analyzed volumes of the ventrolateral region of the prefrontal cortex showed moderate and negative correlation with age only in the inferior frontal gyrus (*parte triangular*), but we found cortical thinning and an increase T2 in this and the others subareas that are presented in Table 3. The structural alteration that correlated with Stroop test scores was volume of right inferior frontal gyrus (*parte orbital*); the thickness of left *parte triangular* ($r = -0.30$) and left *parte opercular* ($r = -0.32$) and right ($r = 0.30$); T2 relaxometry of left *parte triangular* ($r = 0.38$) and right ($r = 0.31$), left *parte opercular* ($r = 0.34$). In the WCST, just the relaxometry values of

left parte orbital ($r=0.30$) and right ($r=0.37$) had correlates with a bad performance in the test.

3.2. Main effects related with volume, cortical thickness and relaxation time of limbic system structures

The evaluation of the correlation between volume and age proved to be moderate for the right thalamus, right and left entorhinal cortex, the isthmus of cingulate and medial temporal lobe. All cortical regions showed moderate and negative correlation between age and thickness and positive with T2 values. The subcortical areas showed moderate and positive correlation with age and relaxometry in left thalamus, right hippocampus and, bilaterally, in amygdala, all measures are presented in Table 4. In relation to the executive functions, the measures that correlates with Stroop test scores were volume of right thalamus ($r=-0.31$), right entorhinal cortex ($r=-0.30$), right medial temporal lobe ($r=0.31$); Thickness of isthmus of cingulated left ($r=-0.38$) and right ($r=-0.34$), medial temporal lobe left ($r=-0.33$) and right ($r=0.37$); relaxometry of hippocampus left ($r=0.38$) and right ($r=0.31$), parahippocampal gyrus left ($r=0.34$), amygdale left ($r=0.34$) and right ($r=0.30$), isthmus of cingulated left ($r=0.34$) and right ($r=0.32$), and medial temporal lobe, middle left region (0.40) and middle right region ($r=0.30$). With the WCST, just the volume of left middle region of medial temporal lobe ($r=-0.37$) and T2 values of left thalamus ($r=0.30$) and right ($r=0.37$) and right isthmus of the cingulated gyrus ($r=-0.30$) were correlated with test scores.

3.3. Main effects related with volume and relaxation time of striatum

It was observed a moderate correlation between age and T2 times from left putamen; volume of putamen and right nucleus accumbens, all measure are presented in Table 5. The Stroop test scores correlated just with volume of the right nucleus accumbens ($r=0.31$) and the WCST scores correlates with relaxometry results of left putamen ($r=-0.34$) and right ($r=-0.32$), left nucleus accumbens ($r=-0.32$) and right ($r=-0.45$).

4. Discussion

The present study investigated age effects on the volume loss, cortical thickness and relaxometry of the cortical and subcortical regions involved in decision making process in healthy elderly such as prefrontal cortex, structures of limbic system and striatum.

We observed that there is a progressive volume loss in the prefrontal cortex, more pronounced in the left frontal pole, in limbic system, with greater impairment in right thalamus, and in nucleus accumbens. Certain regions were more volume preserved as right frontal pole and the caudal portion of the middle frontal gyrus; left thalamus and nucleus accumbens; and, bilaterally, the anterior cingulate gyrus, the rostral portion of the middle frontal gyrus, hippocampus, parahippocampal gyrus, amygdala, caudate nucleus, parte opercular and parte orbital from inferior frontal gyrus. Some of these volumetric changes were shown to be related to inhibitory control, more specifically, changes in the entorhinal cortex, lateral orbitofrontal cortex, superior frontal gyrus, nucleus accumbens and medial temporal lobe.

The volumetric changes of ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex, found in this study were similar to the findings of studies by Raz et al. (1997), Taki et al. (2011) and, more recently, Peele et al (2012). These researchers conducted cross-sectional studies in groups with a representative number of individuals. Also through the correlation analysis, they found a strong negative correlation between age and the volume of the prefrontal cortex, particularly the dorsolateral cortex, the inferior frontal cortex and the orbitofrontal cortex. Our study, however, suggests a more detailed analysis of the structures, evaluating its subregions, so that the analysis of the dorsolateral cortex sub-areas that were significantly correlated with age were the superior frontal gyrus (left and right) and left middle frontal gyrus (caudal). The changes found in the inferior frontal gyrus appear to occur more specifically in the parte triangular. In general, the findings in relation to the prefrontal cortex are consistent with several studies that indicate increased susceptibility of this region to changes associated with aging (Macpherson et al., 2002), that claims to be the phylogenetically newer areas more susceptible to a greatest decline in aging. In neuropsychological assessment, the Stroop test was the test that showed more moderate correlations in regions of inferior frontal gyrus, which may suggest the

association of structural changes with deficits on inhibitory control and attention, with possible repercussions on the process of decision making.

In our study, the volumetric change in bilateral putamen did not generate interference in the evaluated neuropsychological tests, but the change in volume of the nucleus accumbens right showed moderate correlation with the Stroop test, so we can infer that, with increasing age, microstructural changes that occur in this region may impact on the inhibitory mechanisms (Schultz, 2007; Mattfeld et al., 2011). This assumption is consistent with what Boxer and colleagues (2006) pointed when they said that the ability to suppress reflex or automatic behavior is an important component of normal brain function, so that these skill deficits reflect an impaired decision making (Boxer et al., 2006).

In order to better understand the cortical changes, an evaluation of the thickness was performed. As a result we found that all analyzed regions of the prefrontal cortex and the limbic system suffer a thinning process with advancing age. It is important to note that even the areas that showed no volumetric changes, appear to change in relation to the thickness. Some of these changes were also correlated only with inhibitory control, more specifically, were located in the right lateral orbitofrontal cortex, anterior right cingulate, parte triangular and parte orbital of the left inferior frontal gyrus and, bilaterally, in superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, isthmus cingulate, medial temporal lobe and parte opercular of the inferior frontal gyrus.

According to Lemaitre et al. (2012) morphometric measurements of the volume, thickness and surface area are interrelated; volume is the surface area times the cortical thickness. However, these measures may not be equally sensitive to factors associated with cortical atrophy, as in aging or neuropsychiatric disorders, with specificities. Thus, Feczko et al. (2009) showed that the thickness may be related to the integrity of the cellular components within the cortex and the more surface area related to the size of intra-cortical elements or local factors. Changes in thickness found in the prefrontal cortex in the present study corroborate with the findings of Fjell et al. (2009) and Hutton et al. (2009). These researchers evaluated adults and elderly and their results showed significant effects of age on the thickness of the superior, middle and inferior frontal gyri, temporal cortex and cingulate gyrus.

However, in our study, we propose a more detailed evaluation and our results showed that all sub-regions also suffer the same decline, showing that occur global changes in prefrontal areas.

Using a similar methodology and evaluating only elderly, McGinnis and colleagues (2011) studied the cortical thickness of 60 individuals between 60 and 79 years old, healthy and right-handed. The study also found evidence of thinning of the superior frontal gyrus, middle frontal gyrus and inferior frontal gyrus (*parte triangular, opercularis* and *orbitalis*). According to these researchers, the findings corroborate the hypothesis of aging "last in, first out" since major changes in thickness were observed in regions that suffer the most postnatal expansion.

The structural alterations in decision making regions are visible through T2 values analysis. All of regions from the prefrontal cortex (ventromedial, dorsolateral and ventrolateral cortex) and the left putamen showed moderate and positive correlation with the age. However, among the structures of the limbic system only the right thalamus not showed significant correlation with age. Some studies suggest that relaxometry measure as the best predictor of cortical aging, when compared to other techniques used for this purpose (Draganski et al, 2011; Cherubini et al, 2009). Results similar to ours were found by Hasan et al. (2010) and Kumar et al. (2012). The first, studied 130 healthy subjects aged between 15 and 59 years, and reports the existence of a quadratic relationship between age and relaxation time in gray and white matter globally and regionally. Kumar conducted his analysis only with healthy elderly and noted the increase in the relaxation time in regions from frontal cortex, cingulate gyrus, hippocampus, thalamus and temporal cortex.

In the present study, the measure of relaxometry correlated with the Stroop test scores in the following regions: bilaterally in the medial orbitofrontal cortex, orbitofrontal cortex lateral, anterior cingulate gyrus, superior frontal gyrus, the rostral and caudal portion of the middle frontal gyrus, *parte triangular* and *parte opercular* of the inferior frontal gyrus and frontal pole in the left hemisphere. A interest result is that some structures of the medial orbitofrontal cortex and lateral left frontal pole, superior frontal gyrus, left middle frontal gyrus and inferior frontal gyrus (*parte triangular*) showed moderate correlation between a bad performance in Stroop test and all measures performed in the study (volumetry, thickness and relaxometry),

which shows a strong association between the structural changes and cognitive decline. This finding supports the existence of dysfunctions in attentional control and cognitive inhibitory mechanisms associated with neuronal loss. The analysis of T2 relaxation times also showed evidence of cognitive impairment through the WCST. Regions of the inferior frontal gyrus (*parte orbital*), thalamus, putamen and accumbens nucleus showed moderate correlation with the test, suggesting that the existence of structural damage can trigger changes in the decision making process, with decreased cognitive flexibility, inhibitory control deficits and difficulty on based reward decision. This can be explained by the fact that cognitive assessment through the WCST is dependent on the activation of the cortico-basal ganglia pathways and fronto-striatal acting on executive function (Monchi et al., 2001; Li et al, 2006; Head et al., 2009). Another interesting finding was that a higher number of perseverative errors are related to an increase in T2 relaxation times. Hartman (2000) and Pachur (2012) showed that perseveration can be understood as a symptom of inflexibility, defined as the recurrence of improper conduct which was previously adapted. This loss of flexibility may contribute to deficits in adaptive decision making.

Our study has some limitations as the fact that we used a small sample with a large percentage of females. Nevertheless, our sample can be considered a rare group, selected by clinical and psychological criteria, which has sufficient sensibility to detect health problems. Future studies have to verify these results in a large population, but keeping the inclusion criteria.

In summary, this work found evidences that occurs structural tissue changes related in regions involved in decision making process during the aging. It was observed through of volume, cortical thickness and relaxometry measures. Our results also show that these structural changes may be associated with deficits in executive functions and possibly contributing to impulsive and less adaptive decision making behavior.

Disclosure statement

All authors declare no conflicts.

Written informed consent was obtained. Approval for the study was obtained from Federal University of Pernambuco Research Ethics Committee.

References

- Bendlin B.B, Fitzgerald M.E., Ries M.L, Xu G, Kastman E.K, Thiel B.W, Rowley H.A, Lazar M, Alexander A.L, Johnson S.C., 2010. White Matter in Aging and Cognition: A Cross-sectional Study of Microstructure in Adults Aged Eighteen to Eighty-Three. *Dev Neuropsychol.* 35, 257-27.
- Boxer, A. L.; Garbutt, S.; Rankin, K. P.; Hellmuth, J.; Neuhaus, J.; Miller, B. L.; Lisberger, S. G., 2006. Medial Versus Lateral Frontal Lobe Contributions to Voluntary Saccade Control as Revealed by the Study of Patients with Frontal Lobe Degeneration. *The Journal of Neuroscience* 26 (23), 6354-6363.
- Brand M, Markowitsch HJ., 2010. Aging and Decision-Making: A Neurocognitive Perspective. *Gerontology* 56 (3), 319-324.
- Cherubini, A.; Péran, P.; Caltagirone, C.; Sabatini, U.; Spalletta, G., 2009. Aging of subcortical nuclei: Microstructural, mineralization and atrophy modifications measured in vivo using MRI. *NeuroImage* 48, 29-36.
- Coutlee, C. G.; Huettel, S. A., 2012. The functional neuroanatomy of decision making: prefrontal control of thought and action. *Brain Res.* 1428, 3-12.
- Denburg, N. L.; Tranel, D.; Bechara. A., 2005. The ability to decide advantageously declines prematurely in some normal older persons. *Neuropsychologia* 43, 1099-106.
- Dong, G.; Lin, X.; Zhou, H.; Du, X., 2014. Decision-making after continuous wins or losses in a randomized guessing task: implications for how the prior selection results affect subsequent decision-making. *Behav Brain Funct.* 10, 312-320.
- Draganski, B.; Ashburner, J.; Hutton, C.; Kherif, F.; Frackowiak, R. S. J.; Helms, G.; Weiskopf, N., 2011. Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *NeuroImage* 55, 1423-1434.
- Eppinger, B.; Hämmerer, D.; Li, S. C., 2011. Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1235, 1-17.
- Feczko, E.; Augustinack, J. C.; Fischl, B.; Dickerson, B. C., 2009. An MRI-based method for measuring volume, thickness and surface area of entorhinal, perirhinal, and posterior parahippocampal cortex. *Neurobiol Aging.* 30, 420-431.
- Fein, G.; McGillivray, S.; Finn, P., 2007. Older Adults Make Less Advantageous Decisions than Younger Adults: Cognitive and Psychological Correlates. *J Int Neuropsychol Soc.* 13, 480-489.
- Fjell, A. M.; Westlye, L. T.; Amlie, I.; Espeseth, T.; Reinvang, I.; Raz, N.; Agartz, I.; Salat, D. H.; Greve, D. N.; Fischl, B.; Dale, A. M.; Walhovd, K. B., 2009. High

Consistency of Regional Cortical Thinning in Aging across Multiple Samples. *Cerebral Cortex* 19, 2001-2012.

Fischl, B.; DALE, A. M., 2002. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97, 11044-11049.

Floresco, S. B.; Onge, J. R. S.; Ghods-Sharifi, S.; Winstanley, C. A., 2008. Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 8, 375-389.

Foss, M. P.; Diniz, P. R. B.; Formigheri, P.; Salmon, C. E. G.; Speciali, J. G.; Santos, A. C., 2013. Magnetic resonance imaging and neuropsychological testing in the spectrum of normal aging. *Clinics* 68 (9), 1197-1205.

Funahashi, S., 2008. Neural mechanisms of decision making. *Brain Nerve* 60, 1017-1027.

Grieve, S. M.; Williams, L. M.; Paul, R. H.; Clark, C. R.; Gordon, E., 2007. Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 28, 226-235.

Gunning-Dixon, F. M.; Brickman, A. M.; Cheng, J. C.; Alexopoulos, G. C., 2009. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry* 24, 109-117.

Haruno, M.; Kawato, M., 2006. Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J Neurophysiol.* 95, 948-959.

Hasan, K. M.; Walimuni, I. S.; Kramer, L. A.; Frye, R. E., 2010. Human Brain Atlas-Based Volumetry and Relaxometry: Application to Healthy Development and Natural Aging. *Magnetic Resonance in Medicine* 64, 1382-1389.

Head, D.; Kennedy, K. M.; Rodrigue, K. M.; Raz, N., 2009. Age-Differences in Perseveration: Cognitive and Neuroanatomical Mediators of Performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia* 47, 1200-1203.

Hommet, C.; Constans, T.; Atanasova, B.; Mondon, K., 2010. Decision making in the elderly: which tools for its evaluation by the clinician? *Psychol Neuropsychiatr.* 8, 201-207.

Hutton, C.; De Vita, E.; Ashburner, J.; Deichmann, R.; Turner, R., 2008. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage* 40, 1701-1710.

Kumar, R.; Delshad, S.; Woo, M. A.; Macey, P. M.; Harper, R. M., 2012. Age-Related Regional Brain T2-Relaxation Changes in Healthy Adults. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35, 300-308.

Lemaitre, H. Goldman, A. L.; Sambataro, F.; Verchinski, B. A.; Meyer-Lindenberg, A.; Weinberger, D. R.; Mattay, V. S., 2012. Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? *Neurobiol Aging*. 33, 611-617.

Levy, R.; Dubois, B., 2006. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 16, 916-28.

Li, X.; Lu, Z. L.; D'argembeau, A.; Marie, N.; Bechara, A., 2010. The Iowa Gambling Task in fMRI Images. *Hum Brain Mapp*. 31, 410-423.

Macpherson, S. E.; Phillips, L. H.; Sala, D. S., 2002. Age, Executive Function, and Social Decision Making: A Dorsolateral Prefrontal Theory of Cognitive Aging. *Psychology and Aging* 17, 598-609.

Mattfeld, A. T.; Gluck, M. A.; Stark, C. E., 2011. Functional specialization within the striatum along both the dorsal/ventral and anterior/posterior axes during associative learning via reward and punishment. *Learn Mem*.18, 703-711.

Mell, T.; Wartenburger, I.; Marschner, A.; Villringer, A.; Reischies, F. M.; Heekeren, H. R., 2009. Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Frontiers in Human Neuroscience* 3, 34-40.

Meurier, D.; Stamakis, E. A.; Tyler, L. K., 2014. Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved Cognition. *Neurobiology of Aging* 35, 42-54.

Miller, E. K.; Cohen, J. D., 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167-202.

Monchi, O.; Petrides, M.; Petre, V.; Worsley, K.; Dagher, Alain., 2001. Wisconsin Card Sorting Revisited: Distinct Neural Circuits Participating in Different Stages of the Task Identified by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience* 21, 7733-7741.

Nyhus, E.; Barceló, F., 2009. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. *Brain and Cognition* 71,437-451.

Pachur, T.; Olsson, H., 2012. Type of learning task impacts performance and strategy selection in decision making. *Cogn Psychol*.65, 207-240.

Peele, J. A.; Cusack, R.; Henson, R. N. A., 2012. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: Gray matter decline in normal aging. *NeuroImage* 60, 1503-1516.

Raz, N.; Rodrigue, K. M.; Haacke, E. M., 2007. Brain Aging and Its Modifiers: Insights from in Vivo Neuromorphometry and Susceptibility Weighted Imaging. *Ann N Y Acad Sci.* 1097, 84-93.

Rushworth, M. F. S.; Behrens, E. T. J., 2008. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nature Neuroscience* 11, 389-397.

Soares, J. M., 2012. Stress-induced changes in human decision-making are reversible. *Transl Psychiatry* 2, 131- 140.

Schultz, W., 2007. Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 259-288.

Taki, Y.; Thyreau, B.; Kinomura, S.; Sato, K.; Goto, R.; Kawashima, R.; Fukuda, H., 2011. Correlations among brain gray matter volumes, age, gender, and hemisphere in healthy individuals. *PLoS One* 6, 227-234.

Tomassini, A.; Struglia, F.; Stratta, P.; Pacifico, R.; Gianfelice, D.; Spaziani, D.; Rossi, A. , 2009. The decision making: neuroanatomy, functional exploration and mental disorders. *Riv Psichiatr.* 44, 226-241.

Wang, X. J., 2008. Decision making in recurrent neuronal circuits. *Neuron* 60, 215-234.

Zamarian, L.; Sinz, H.; Bonatti, E.; Gamboz, N.; Delazer, M., 2008. Normal Aging Affects Decisions Under Ambiguity, but Not Decisions Under Risk. *Neuropsychology* 22, 645-657.

Figure Legends

Figure 1. Scatter Plots illustrating relationships between age and volume (A), cortical thickness (B) and relaxation time (C) of the right middle orbitofrontal cortex.

Table Legends

Table 1. Pearson's correlation coefficients between age and measures of prefrontal ventromedial cortex.

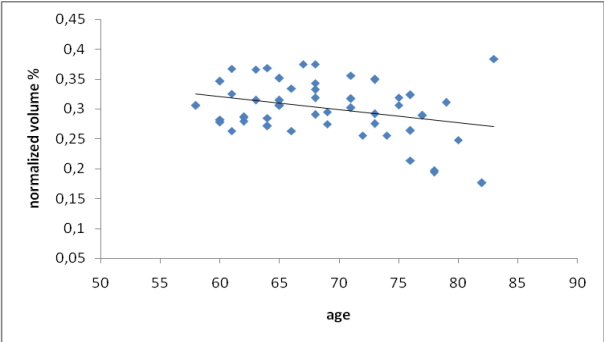
Table 2. Pearson's correlation coefficients between age and measures of prefrontal dorsolateral cortex.

Table 3. Pearson's correlation coefficients between age and measures of prefrontal ventrolateral cortex.

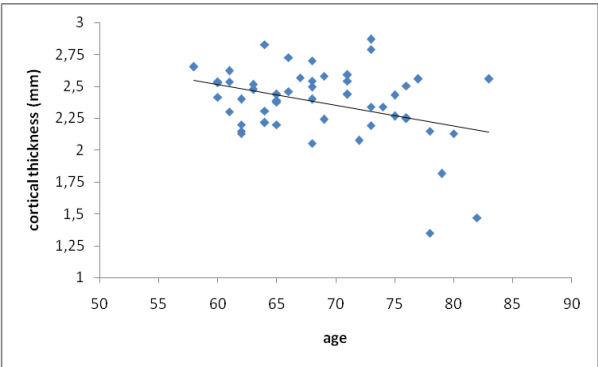
Table 4. Pearson's correlation coefficients between age and measures of the limbic system areas.

Table 5. Pearson’s correlation coefficients between age and measures of cortical areas of interest to the striatum. Highlight in red, values where the correlation was moderate to strong and $p < 0.05$.

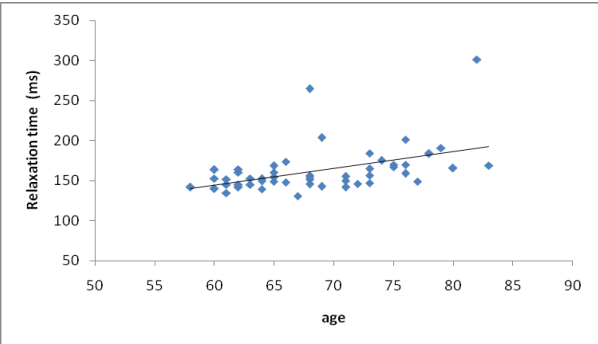
Figures
Figure 1



(A)



(B)



(C)

Tables

Table 1.

	Volume	Cortical tickness	Relaxation time
Medial orbitofrontal cortex - left	-0,40 *	-0,38 *	0,50 *
Medial orbitofrontal cortex - right	-0,30 *	-0,36 *	0,45 *
Lateral orbitofrontal cortex - left	-0,38 *	-0,50 *	0,50 *
Lateral orbitofrontal cortex - right	-0,41 *	-0,45 *	0,55 *
Anterior cingulate gyrus - left	-0,17	-0,30 *	0,43 *
Anterior cingulate gyrus - right	-0,22	-0,30 *	0,42 *
Frontal pole - left	-0,51 *	-0,50 *	0,50 *
Frontal pole - right	-0,24	-0,40 *	0,39 *

* Moderate correlation and $p < 0.05$.

Table 2.

	Volume	Cortical thickness	Relaxation time
Superior frontal gyrus - left	-0,46 *	-0,56 *	0,51 *
Superior frontal gyrus - right	-0,43 *	-0,54 *	0,54 *
Rostral middle frontal gyrus - left	-0,19	-0,55 *	0,59 *
Rostral middle frontal gyrus - right	-0,25	-0,57 *	0,57 *
Caudal middle frontal gyrus - left	-0,30 *	-0,52 *	0,46 *
Caudal middle frontal gyrus - right	-0,16	-0,42 *	0,44 *

* Moderate correlation and $p < 0.05$.

Table 3.

	Volume	Cortical thickness	Relaxation time
Inferior frontal gyrus (<i>parte orbital</i>) – left	-0,10	-0,37 *	0,40 *
Inferior frontal gyrus (<i>parte orbital</i>) – right	-0,21	-0,39 *	0,55 *
Inferior frontal gyrus (<i>parte triangular</i>) – left	-0,40 *	-0,40 *	0,45 *
Inferior frontal gyrus (<i>parte triangular</i>) – right	-0,34 *	-0,57 *	0,41 *
Inferior frontal gyrus (<i>parte opercular</i>) – left	-0,15	-0,55 *	0,43 *
Inferior frontal gyrus (<i>parte opercular</i>) – right	-0,18	-0,51 *	0,45 *

* Moderate correlation and $p < 0.05$.

Table 4.

	Volume	Cortical thickness	Relaxation time
--	--------	--------------------	-----------------

Thalamus – left	-0,06	-	0,43 *
Thalamus – right	-0,50 *	-	0,21
Hippocampus – left	-0,06	-	0,46 *
Hippocampus - right	-0,24	-	0,43 *
Parahippocampal gyrus - left	-0,16	-0,48 *	0,38 *
Parahippocampal gyrus - right	-0,08	-0,51 *	0,30 *
Amygdala – left	0,01	-	0,30 *
Amygdala – right	0,03	-	0,44 *
Entorhinal cortex - left	-0,30 *	-0,47 *	0,54 *
Entorhinal cortex - right	-0,30 *	-0,45 *	0,42 *
Isthmus of the cingulate gyrus - left	-0,30 *	-0,46 *	0,46 *
Isthmus of the cingulate gyrus - right	-0,33 *	-0,49 *	0,57 *
Medial temporal lobe (left middle region)	-0,41 *	-0,49 *	0,53 *
Medial temporal lobe (right middle region)	-0,48 *	-0,50 *	0,47 *

* Moderate correlation and $p < 0.05$.

Table 5.

	Volume	Cortical thickness	Relaxation time
Caudate nucleus - left	-0,01	-	0,12
Caudate nucleus - right	-0,01	-	0,18
Putamen – left	-0,35 *	-	0,30*
Putamen – right	-0,45 *	-	0,16
Accumbens nucleus - left	-0,19	-	-0,07
Accumbens nucleus - right	-0,49 *	-	0,04

* Moderate correlation and $p < 0.05$.

ANEXO A

APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ENVELHECIMENTO NORMAL E TOMADA DE DECISÃO: UMA AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DA CIRCUITARIA ENVOLVIDA

Pesquisador: Carine Carolina Wiesiolek

Área

Temático

a:

Versão:

1

CAAE: 18400713.0.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 356.838

Data da Relatoria: 07/08/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado do programa de pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento da fisioterapeuta Carina Caroline Wiesiolek da Universidade Federal de Pernambuco e Professora orientadora Paula Rejane Beserra Diniz.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Avaliar, através de métodos de ressonância Magnética quantitativa, as alterações estruturais consequentes do envelhecimento saudável em regiões corticais e subcorticais envolvidas no processo de tomada de decisão. Além disso, verificar se existe correlação com o desempenho em

funções executivas.

Objetivos Específicos

- ¿ Avaliar e entender as alterações volumétricas no lobo frontal e no estriado que ocorrem com o avanço da idade;
- ¿ Avaliar e entender as alterações de espessura cortical no lobo frontal que ocorrem com o avanço da idade;
- ¿ Avaliar e entender as alterações de tempo de relaxação no lobo frontal e no estriado que ocorrem

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

Fax: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Continuação do Parecer: 356.838

com o avanço da idade;

¿ Avaliar e entender as alterações de transferência de magnetização no lobo frontal e no estriado que ocorrem com o avanço da idade;

¿ Verificar se existe correlação entre as alterações estruturais e o score do teste Stroop;

¿ Verificar se existe correlação entre as alterações estruturais encontradas e o score do teste Winconsin de Classificação de Cartas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como trata - se de dados secundários, poderemos considerar como risco mínimo, uma possível quebra de sigilo, nos casos em que houver identificação da pessoa na ressonância magnética. Que será minimizado por meio do compromisso da pesquisadora em manter absoluto sigilo e confidencialidade.

Os benefícios estão relacionados aos avanços do conhecimento em relação ao envelhecimento normal. Hoje, grande parte da população mundial é composta por idosos e existe uma tendência de um crescimento ainda maior da expectativa de vida com o avanço da medicina. Desta forma, estudos que busquem entender o envelhecimento cerebral podem contribuir para uma velhice mais saudável e mais produtiva. É importante ressaltar também que todos os voluntários receberam todos os cuidados necessários na instituição de origem dos dados.

Os dados serão arquivados por 10 anos no núcleo de Telessaúde da Universidade Federal de Pernambuco localizado no Hospital das Clínicas, 2º andar. Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife-PE, sob a guarda da profa. Dra. Paula Rejane Beserra Diniz.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem sua importância fundamentada uma vez que a proposta deste estudo é contribuir para o entendimento das estruturas anatômicas envolvidas na circuitaria da tomada de decisão durante o processo de envelhecimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados na íntegra segundo os critérios previstos pela Resolução 466/2012.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

Fax: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Continuação do Parecer: 356.838

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo avaliado em reunião do Comitê e liberado para o início da coleta de dados. A APROVAÇÃO definitiva do projeto será dada, por meio de parecer consubstanciado na plataforma brasil, após a entrega do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE via “Notificações” pelo sistema plataforma Brasil.

RECIFE, 12 de Agosto de 2013

Assinador por:
GERALDO BOSCO LINDOSO
COUTO
(Coordenador)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

Fax: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Endereço: Av. da
Engenharia s/nº - 1º andar, sala

4, Prédio do CCS

ANEXO B

ARTIGO EM ANÁLISE PELO JORNAL BRASILEIRO DE PSIQUIATRIA.

JORNAL BRASILEIRO DE PSIQUIATRIA
BRAZILIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Powered by

Role: Author Username: Carine

[HOME](#) • [LOGOUT](#) • [HELP](#) • [REGISTER](#) • [UPDATE MY INFORMATION](#) • [JOURNAL OVERVIEW](#)
[MAIN MENU](#) • [CONTACT US](#) • [SUBMIT A MANUSCRIPT](#) • [INSTRUCTIONS FOR AUTHORS](#)

Submissions Being Processed for Author Carine Wiesiolek					
Page: 1 of 1 (1 total submissions)			Display 10 results per page.		
Action ▲▼	Manuscript Number ▲▼	Title ▲▼	Initial Date Submitted ▲▼	Status Date ▲▼	Current Status ▲▼
View Submission Correspondence Send E-mail	JBP-D-14-00037	Normal aging and decision making: A systematic review of the literature of the last 10 years	25/03/2014	25/05/2014	Under Review
Page: 1 of 1 (1 total submissions)			Display 10 results per page.		

ANEXO C

PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER NO XXI SIMPÓSIO DO CÉREBRO, 2013



MENÇÃO HONROSA

Em reconhecimento à relevância científica do trabalho apresentado em forma de pôster intitulado "AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL EM IDOSOS SAUDÁVEIS", das autoras Carine Carolina Wiesiolek, Maria Paula Foss e Paula Rejane Beserra Diniz no XXI Simpósio do Cérebro – Universidade do futuro: O neurocientista do século XXI, realizado de 2 a 4 de outubro de 2013, no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.


Prof Dr Marcelo Moraes Valença

Coordenador da Pós-Graduação e Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento - UFPE

Recife, 4 de outubro de 2013.