



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

NÍSEA DE AZEVEDO CORRÊA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO DA MEMÓRIA E OS VOLUMES DO
HIPOCAMPO E DO LOBO FRONTAL EM IDOSOS SAUDÁVEIS**

RECIFE

2016

NÍSEA DE AZEVEDO CORRÊA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO DA MEMÓRIA E OS VOLUMES DO
HIPOCAMPO E DO LOBO FRONTAL EM IDOSOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Neuropsicopatologia.

Linha de Pesquisa: Ciência Cognitiva e Comportamento

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

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Paula Foss

RECIFE

2016

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

C824a Corrêa, Nísea de Azevedo.
Associação entre o desempenho da memória e os volumes do hipocampo e do lobo frontal em idosos saudáveis / Nísea de Azevedo Corrêa. – 2018.
74 f.: il.; tab.; gráf.; 30 cm.

Orientadora: Paula Rejane Beserra Diniz.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Idosos saudáveis. 2. Memória episódica. 3. Memória de trabalho. 4. Hipocampo. 5. Lobo frontal. I. Diniz, Paula Rejane Beserra (Orientadora). II. Título.

612.6 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2017-208)

NÍSEA DE AZEVEDO CORRÊA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO DA MEMÓRIA E OS VOLUMES DO
HIPOCAMPO E DO LOBO FRONTAL EM IDOSOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Neuropsicopatologia

Aprovada em : 23 / 05 / 2016

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Dayane Aparecida Gomes
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Erick Francisco Quintas Conde
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Paula Rejane Beserra Diniz
Universidade Federal de Pernambuco
Presidente da Banca

AGRADECIMENTOS

A Deus, por acreditar que nossa existência pressupõe outra infinitamente superior.

Meus sinceros agradecimentos à minha família, particularmente aos meus pais, à minha professora orientadora, Prof.^a Dr.^a Paula Rejane Beserra Diniz, à Prof.^a Dr.^a Maria Paula Foss, pelo fornecimento do material para pesquisa, e a todos aqueles que, de alguma forma, doaram um pouco de si para que a conclusão deste trabalho se tornasse possível.

A essas pessoas ofereço minha gratidão, pois este trabalho é fruto de nossas trocas, nossos desafios, nossa superação de obstáculos, nossa disponibilidade de tempo para nos ouvir e acreditar que é possível partilhar “conhecimentos”.

Enfim, uma pesquisa, uma construção coletiva e, por isso, uma obra de todos nós.

Obrigada.

RESUMO

Introdução: A longevidade ativa implica a preservação da capacidade cognitiva de modo a possibilitar independência no desempenho das atividades da vida diária do idoso. As pesquisas na neurobiologia identificaram que idosos sofrem uma redução na capacidade cognitiva associada à atrofia cerebral, mesmo na ausência de doença de Alzheimer ou de outras doenças neurodegenerativas. A identificação dos danos ao sistema nervoso central, ocasionada pelo envelhecimento, exige avaliações da memória, realizadas por meio de testes neuropsicológicos, e de alterações da anatomia cerebral, obtidas através de exames de imagem. **Objetivo:** Avaliar, em idosos saudáveis, a correlação entre o desempenho da memória, episódica e de trabalho, utilizando testes neuropsicológicos, e os volumes do hipocampo e lobo frontal. **Método:** O estudo foi do tipo retrospectivo, transversal, analítico, com base em dados secundários. O material de estudo esteve composto de imagem por ressonância magnética, bem como de pontuações obtidas em testes neuropsicológicos. A segmentação e cálculo de volume do hipocampo e lobo frontal foram realizados utilizando o software FreeSurfer versão 5.6. Para organização dos dados, foi utilizada planilha construída com o programa Excel e a análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS Statistics 17.0. Foram empregadas as correlações de Spearman, para avaliar as relações entre os volumes encefálicos, a idade e as pontuações nos testes neuropsicológicos. **Resultados:** A redução de volume de áreas cerebrais analisadas associou-se à redução na pontuação nos testes neuropsicológicos, refletida por uma correlação positiva e significativa, exceto para percentagem de retenção lógica, cuja pontuação aumentou com a redução de volume em fissura hipocampal direita e esquerda, bem como uma correlação negativa entre o resultado da pós-interferência A e a fissura hipocampal direita. **Conclusão:** Nessa pesquisa, a partir das análises da correlação dos testes neuropsicológicos com os volumes normalizados do hipocampo e lobo frontal em idosos saudáveis, confirmou-se a hipótese de que a redução desses respectivos volumes está relacionada ao comprometimento do desempenho da memória – de trabalho e/ou episódica – em idosos saudáveis. Na grande maioria das estruturas, identificou-se uma correlação positiva entre o volume normalizado das estruturas e os resultados dos testes neuropsicológicos.

Palavras-chave: Idosos saudáveis. Memória episódica. Memória de trabalho. Hipocampo. Lobo frontal.

ABSTRACT

Introduction: The active longevity implies the preservation of cognitive ability, in order to allow independence in performing activities of daily living for the elderly. Research in neurobiology have found that elderly people suffer a reduction in cognitive capacity associated with brain atrophy, even in the absence of Alzheimer's disease or other neurodegenerative diseases. Identification of damage to the central nervous system caused by aging requires memory assessments made by neuropsychological tests and changes in brain anatomy, obtained through imaging. **Objective:** Assess the normal elderly, the correlation between the performance of memory, episodic and working, using neuropsychological tests, and the volumes of the hippocampus and frontal lobe. **Method:** The study was the on the retrospective, cross-sectional and analytical types, based on secondary data. The study material was composed of magnetic resonance imaging, as well as scores obtained in neuropsychological tests. The segmentation and volume calculations were performed using the software FreeSurfer version 5.6. To organize the data, spreadsheet was used built on Excel and statistical analysis was performed using the SPSS Statistics 17.0 program. Correlation Spearman was used to evaluate the relationship between the encephalic volume, age and scores on neuropsychological tests. **Results:** The volume reduction in brain areas analyzed was associated with reduction in scores on neuropsychological tests, reflected by a positive and significant correlation, except for percentage of logic retention whose score increased with the volume reduction in hippocampal fissure right and left , as well as negative correlation between the result of pos interference A and the right hippocampal fissure. **Conclusion:** In this research, based on the analyzes of the correlation of neuropsychological tests with normalized hippocampal volumes and frontal lobe in normal elderly, confirmed the hypothesis that reducing these respective volumes is related to the impairment of memory performance – work and/or episodic – in normal elderly. In most structures, it identified positive correlation between the normalized volume of the structures and the results of neuropsychological tests.

Keywords: Normal elderly. Episodic memory. Working memory. Hippocampus. Frontal lobe.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Corte mostrando as porções anatômicas do hipocampo..... 29
- Figura 2** – Corte mostrando as porções anatômicas dos giros do lobo frontal..... 30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Boxplot do volume normalizado do polo frontal.....	33
Gráfico 2 – Relação idade/volume normalizado do giro frontal superior direito.....	35
Gráfico 3 – Relação idade/volume normalizado do giro frontal superior esquerdo.....	35
Gráfico 4 – Relação idade/volume normalizado pré-subiculum do hipocampo esquerdo.....	36
Gráfico 5 – Relação idade/volume normalizado da fímbria do hipocampo esquerdo.....	36
Gráfico 6 – Relação resultado do teste RAVLT (A7 após 30min) / volume normalizado do Subiculum direito	38
Gráfico 7 – Relação resultado do teste RAVLT (A7 após 30min) /volume normalizado do subiculum direito.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos casos analisados.....	32
Tabela 2 – Volumes normalizados das partes do hipocampo.....	32
Tabela 3 – Volumes normalizados das partes do lobo frontal.....	33
Tabela 4 – Correlações dos volumes normalizados em relação à idade.....	34
Tabela 5 – Correlações dos volumes normalizados com pontuações.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COF	Córtex orbito frontal
CPFDL	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
COM	Córtex Pré-frontal Medial
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
GRE-3D	Gradient-Echo 3D
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis
RAVLT	Rey Auditory-Verbal Learning Test
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
WMS	Wechsler Memory Scale

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	MEMÓRIA	15
2.2	ANATOMOFISIOLOGIA DA MEMÓRIA.....	16
2.2.1	O hipocampo e a memória episódica	16
2.2.2	O lobo frontal e a memória de trabalho	18
2.3	AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DA MEMÓRIA.....	20
2.4	AVALIAÇÃO POR NEUROIMAGEM DA MEMÓRIA.....	22
3	HIPÓTESE	25
4	OBJETIVOS	26
4.1	GERAL	26
4.2	ESPECÍFICOS	26
5	MÉTODO	27
5.1	TIPO DE ESTUDO.....	27
5.2	LOCAL DE ESTUDO	27
5.3	AMOSTRA	27
5.3.1	Critérios de inclusão	27
5.3.2	Critérios de exclusão	28
5.4	MATERIAL DE ESTUDO	28
5.5	DESCRIÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	28
5.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	31
6	RESULTADOS	32
7	DISCUSSÃO	40
8	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	44
	APÊNDICE A – Valores da correlação SPERMANN e o P-VALOR associado.....	49
	ANEXO A – Artigo publicado pela Revista Medicina – USP (Ribeirão Preto	51
	ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética.....	68
	ANEXO C – Parecer do Relatório final analisado e aprovado pelo CEP	71

ANEXO D – Teste Auditivo-Verbal de Rey	73
ANEXO E – Figura Complexa de Rey (Figura A)	74

1 INTRODUÇÃO

O aumento do número de idosos na população mundial, tanto em termos absolutos, quanto em termos relativos, representa um aumento da expectativa de vida, e, ao mesmo tempo, um desafio para a sociedade. A oportunidade deriva da reserva de capital humano e de experiências apresentadas pelos idosos. O desafio emerge do decaimento do estado de saúde, próprio do envelhecimento, o qual se associa à redução de funções cognitivas, dentre as quais a memória (FOSS; BASTOS-FORMIGHERI; SPECIALI, 2010).

O envelhecimento é um processo biológico contínuo que começa na concepção e é marcado por disfunções orgânicas e celulares que contribuem para o aumento do risco de doenças crônico-degenerativas e de incapacidade. Muito se tem pesquisado para identificar marcadores ou indicadores sobre os quais se possa intervir para propiciar condições de manutenção da saúde, ou seja, de uma longevidade ativa por maior tempo (UNITED NATIONS, 2013).

A caracterização dos danos cognitivos é de vital importância, porque idosos com comprometimento cognitivo demandam maiores cuidados, os quais se traduzem em aumento de gastos para as famílias e para o sistema de saúde (BARTRÉS-FAZ; ARENAZA-URQUIJO, 2011).

A longevidade ativa implica a preservação da capacidade cognitiva de maneira que possibilite independência no desempenho das atividades da vida diária do idoso. As pesquisas em neurobiologia identificaram que idosos sofrem uma redução na capacidade cognitiva associada à atrofia cerebral, mesmo na ausência de doenças neurodegenerativas (PARK; REUTER-LORENZ, 2009; MORRISON; BAXTER, 2012; DIKMEN et al., 2014).

A identificação dos danos ao sistema nervoso central, ocasionados pelo envelhecimento, exige avaliações da memória, que podem ser realizadas por meio de testes neuropsicológicos, e de alterações da anatomia cerebral, obtidas através de exames de imagem (TOLEDO-MORRELL et al., 2004).

1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde o aumento do número de idosos é crescente, representando um aumento da expectativa de vida, é importante o desenvolvimento de estudos com essa faixa etária, principalmente associando a investigação do comprometimento das funções cognitivas com as alterações da anatomia cerebral. Esses estudos permitem uma melhor compreensão das alterações, podendo direcionar para intervenções precoces capazes de retardar a perda de funções cognitivas importantes, como a memória, e/ou direcionar para novos métodos de reabilitação (LISTER; BARNES, 2009; PARK; REUTER-LORENZ, 2009; MORRISON; BAXTER, 2012).

Embora as pesquisas em neurociências frequentemente investigarem o declínio intelectual e a demência relacionados ao envelhecimento, a redução cognitiva normal dos idosos, ou envelhecimento cognitivo, também merece atenção, por ser pervasivo e poder comprometer gravemente a vida produtiva (GAZZALEY; D'ESPOSITO, 2007). Funções como atenção, processamento de informação, função executiva, visualização espacial, assim como memória de trabalho, registro e recordação de memória episódica, podem estar reduzidas por modificações em regiões cerebrais, por alterações na integração de atividades de diferentes regiões cerebrais (DAMOISEAUX et al., 2008), ao passo que as habilidades verbais e o reconhecimento de palavras habitualmente são mantidos intactos no envelhecimento (FJELL et al., 2014).

Frequentemente, os estudos empregando técnicas de neuroimagem funcional incluem idosos com demência de Alzheimer ou risco aumentado para essa enfermidade. Todavia, em face do envelhecimento populacional, a avaliação das funções cognitivas de idosos saudáveis será tão importante quanto à de idosos com alguma doença, mas esses estudos são em menor número e as evidências ainda escassas (FJELL et al., 2014).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MEMÓRIA

A memória refere-se ao processo cognitivo que envolve a aquisição, a formação, a conservação e a evocação de informação. Quanto ao desenvolvimento, aprimora-se no decorrer da infância e adolescência, estabiliza-se ao longo da vida adulta e passa a decair ao longo do envelhecimento (COTTA et al., 2012).

A função da memória é fundamental para a execução das atividades da vida diária e contempla uma série de habilidades, em cujo cerne se insere a capacidade de armazenar e resgatar dados por períodos que variam de segundos e podem se estender por anos ou por toda a vida do sujeito (DICKERSON; EICHENBAUM, 2010). Apesar de, frequentemente, utilizar-se a palavra no singular, o mais pertinente é referir-se a memórias, em virtude do registo das diferentes especificidades estudadas como memória explícita, ou declarativa; e memória implícita, ou não declarativa (DICKERSON; EICHENBAUM, 2010).

A memória explícita, que diz respeito à aquisição consciente dos conteúdos, também se subdivide em memória de trabalho – armazenamento de informações por curto espaço de tempo; e, memória episódica e memória semântica – armazenamento de informações por longo espaço de tempo (DICKERSON; EICHENBAUM, 2010).

Assim, a memória de trabalho possibilita manter, e ao mesmo tempo, manipular informações por um curto período de tempo. Tais conteúdos provêm do ambiente imediato e cotidiano e/ou de informações armazenadas na memória de longo prazo. Dessa forma, conseguimos operar com diversos conteúdos, simultaneamente, possibilitando o desempenho de funções como cálculos matemáticos, linguagem, compreensão de informações durante a leitura, aquisição de novas informações (CAPOVILLA; ASSEF; COZZA, 2007).

A memória explícita é processada e armazenada em distintas regiões do cérebro. Em curto prazo, este tipo de memória fica armazenado no córtex pré-frontal e, posteriormente, é convertido em memórias de longo prazo pelo hipocampo. Por fim, essas são armazenadas nas áreas do córtex, que correspondem aos sentidos originalmente envolvidos no processamento da informação (KANDEL, 2009).

A memória episódica, que constitui memória explícita, relaciona-se à memorização de informações, conteúdos associados a um contexto temporal e espacial; refere-se, portanto, à

aprendizagem, ao armazenamento e ao resgate de conteúdos da nossa vida pessoal, que acontecem diariamente; experiências que podemos evocar conscientemente e sobre as quais inserimos um contexto de tempo e espaço, podendo responder como, onde e quando aconteceram (DICKERSON; EICHENBAUM, 2010).

Em 1948, a partir do trabalho do neurocirurgião Penfield, surgiu o prenúncio de que aspectos da memória podem ser armazenados em regiões distintas do cérebro. Penfield, expondo a superfície do cérebro em pacientes conscientes, no decorrer da intervenção cirúrgica para tratar a epilepsia, observou que o lobo temporal é uma região envolvida no armazenamento de memórias (KANDEL, 2009).

Recentemente, a utilização da ressonância magnética estrutural e funcional, que permite tanto o estudo anatômico quanto o estudo funcional do cérebro respectivamente, contribuiu fortemente com tais conhecimentos, tanto se constituindo como exame padrão na prática clínica, quanto na análise anatomofisiológica *in vivo* do cérebro (CUMMINGS; MILLER, 2007).

2.2 ANATOMOFISIOLOGIA DA MEMÓRIA

2.2.1 O hipocampo e a memória episódica

O hipocampo tem sido apontado como área chave nos processos envolvendo memórias associativas, armazenamento informacional e pela flexibilidade de armazenamento de novas informações (YASSA; STARK, 2011). O hipocampo tem, portanto, um papel essencial na consciência espacial, incluindo trajeto entre lugares, formação da memória e recordações. Em particular, o hipocampo ajuda a selecionar informações provisórias para a memorização e depois a passá-las para as áreas da memória de duração maior (YASSA; STARK, 2011). Está localizado internamente e medialmente no lobo temporal, apresentando, em média, 4cm de comprimento, sendo dividido em três porções: cabeça, corpo e cauda (sentido anteroposterior). A extremidade anterior da cabeça do hipocampo é dilatada e apresenta sulcos rasos com protuberâncias, enquanto a da cauda do hipocampo prolonga-se no fórnice. Medial e inferiormente, o hipocampo é contíguo ao subiculum e pré-subiculum, apoiando-se sobre o córtex entorrinal e giro para-hipocampal. O termo “hipocampo” costumeiramente é usado para descrever duas regiões que se ligam: o giro denteado e o

hipocampo propriamente dito (regiões CA1, CA2 e CA3). Ambos são compostos por dois tipos de células: as células granulares do giro denteado e as células piramidais das regiões CA1, CA2 e CA3. A principal aferência do hipocampo é proveniente do córtex entorrinal (MARTINEZ; ALLODI; UZIEL, 2014).

As fibras que partem do córtex entorrinal destinadas ao hipocampo formam a via perfurante e inervam os dendritos das células granulares do giro denteado. Os axônios das células granulares são denominados fibras musgosas e inervam as células piramidais da região de CA3, que, por sua vez, emitem axônios para a região de CA1, formando a via colateral de Schaffer. Os axônios dos neurônios de CA1 projetam para o subiculum e para o córtex entorrinal. Outra via eferente para o hipocampo é o fórnice. Através do fórnice, os axônios do subiculum dirigem-se aos corpos mamilares do hipotálamo; enquanto os axônios vindos das regiões de CA1 e de CA3 se encaminham aos núcleos septais prosencefálicos. Por conter células progenitoras, o giro denteado do hipocampo é um depósito de enorme proliferação neuronal no sistema nervoso adulto, destacando-se pelo potencial de repor perdas celulares (MARTINEZ; ALLODI; UZIEL, 2014).

Em 1953, o neurocirurgião Scoville removeu a face interna do lobo temporal medial, que contém o hipocampo, em ambos os hemisférios cerebrais do paciente conhecido como H.M., como último recurso para tratar uma severa epilepsia desse paciente. A intervenção cirúrgica teve êxito em minimizar as crises de epilepsia de H.M., mas o deixou com uma perda de memória, da qual ele jamais se recuperou, tornando-o incapaz de consolidar novas memórias (KANDEL, 2009).

O paciente H.M. foi acompanhado pela psicóloga Brenda Milner, mensalmente, durante quase trinta anos e, a cada vez que ela o encontrava, ele não a reconhecia. Os achados de Milner deram início ao estudo do armazenamento da memória ao estabelecer a relação entre a memória e uma área específica no cérebro. Milner identificou que a memória de curto prazo e a memória de longo prazo são armazenadas em locais distintos. Além disso, a descoberta de que H.M. apresentava uma boa memória de longo prazo para fatos ocorridos antes da cirurgia evidenciou que as conexões do lobo temporal medial com hipocampo não influenciam o armazenamento permanente das memórias que já se encontram conservadas há algum tempo (KANDEL, 2009).

O hipocampo é essencial para o armazenamento da memória episódica de tal maneira que lesões no mesmo comprometem o reconhecimento de tempo, mas principalmente de

espaço onde aconteceu o evento. Parte considerável do hipocampo está relacionada ao registro da paisagem percorrida e à formação de mapas na memória. Uma lesão nessa área pode afetar gravemente a capacidade de uma pessoa se localizar. Isso é tão evidente que as células do hipocampo são denominadas de células de localização (LISTER; BARNES, 2009).

Estudo com neuroimagem tem comprovado a relação entre memória episódica e hipocampo, como também a dependência dessa relação da capacidade do lobo pré-frontal, para resgatar as informações necessárias, especialmente na realização de outras tarefas que exijam a distribuição temporal (MOSCOVITCH et al., 2005).

Por causa do papel do hipocampo na formação da memória, tem-se sugerido que os neurônios do hipocampo devam ser plásticos, isto é, capazes de mudar suas interações sinápticas (GAZZANINGA et al., 2006). Lent (2008) conceitua *neuroplasticidade* como uma característica do sistema nervoso de modificar a sua função ou a sua estrutura em resposta às influências ambientais que o atingem. Tanto as modificações plásticas quanto as influências do ambiente que as provocam, variam de muito fortes a bastantes sutis.

2.2.2 O lobo frontal e a memória de trabalho

O lobo frontal estende-se do polo frontal ao sulco central acima da fissura de Sylvius. Compreende cerca da metade anterior de cada hemisfério humano. É composto de quatro importantes giros: pré-central (faixa motora), frontal superior, frontal médio e frontal inferior, sendo este último dividido em porção orbital, porção triangular e porção opercular. As porções triangular e opercular do giro frontal inferior do hemisfério dominante contêm a região motora da fala. Medialmente ao giro frontal inferior, situam-se os giros orbitais (CAMPBELL, 2014).

O lobo frontal anteriormente à região pré-motora é designado como córtex pré-frontal, cuja extensão contempla metade do lobo frontal humano. Há várias projeções para o córtex pré-frontal de várias regiões corticais e subcorticais. O córtex pré-frontal envia também projeções a quase todas as regiões que se projetam a ele e para as áreas motoras e pré-motoras (GAZZANINGA et al., 2006).

Clinicamente, o córtex pré-frontal é composto do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), do córtex pré-frontal medial (CPM) e do córtex orbito frontal (COF). A estrutura celular da região pré-central é fina e granular (CAMPBELL, 2014).

Campbell (2014) menciona que são poucas as informações a respeito das funções das diferentes áreas do córtex pré-frontal. O CPFDL é importante para a organização das tarefas autoimpostas, tendo uma importância fundamental na rede neural, mediando a memória de trabalho. O CPFDL é responsável pelas funções executivas, que é a capacidade de planejar, executar e monitorar uma gama de ações destinada a um objetivo. É responsável também pelo controle oculomotor, pela capacidade de prever as consequências de ações, pela expressão emocional, pela tomada de decisões. O CPM tem conexões com vários núcleos talâmicos, com o córtex temporal superior, como COF, com o CPFDL. O COF tem conexões com o sistema límbico, incluindo amígdala (CAMPBELL, 2014).

O lobo frontal sofreu grande expansão na evolução humana, principalmente nas regiões anteriores. Como o desenvolvimento das capacidades funcionais acompanha o desenvolvimento filogenético, a expansão do córtex frontal associa-se com o desenvolvimento das capacidades cognitivas (GAZZANINGA et al., 2006).

As estruturas do lobo frontal têm sido associadas a funções neurológicas elementares (funções piramidais, controle de continência e olfação), habilidade de fala e escrita, movimentos voluntários dos olhos, comportamentos motivacionais, competência social e habilidades executivas (CUMMINGS; MILLER, 2007).

Dentre as habilidades executivas associadas ao lobo frontal, estão a volição, o planejamento e o resgate de informações, a programação, a implementação, o monitoramento, o ajuste e o bloqueio de ações e comportamentos, cujos comprometimentos acarretam redução de fluência verbal, empobrecimento de ideias, falha de pensamento concreto e de planejamento, redução motora, distração, perseveração e redução de memória de trabalho (CUMMINGS; MILLER, 2007).

Apesar de memórias de longo prazo estarem estocadas no hipocampo, e no córtex temporal e parietal, é função do córtex pré-frontal resgatar essas informações e mantê-las ativas (MAGUIRE; VARGHA-KHADEM; MISHKIN, 2001).

Alguns estudos têm mostrado que a perda neuronal, expressa pela redução de volume, ainda que discreta, poderia ser um marcador para aumento do risco de rebaixamento da memória. Laakso *et al.*, já em 1995, comprovaram a possibilidade de diagnosticar precocemente a doença de Alzheimer em 65% a 88% dos casos, pela identificação de redução volumétrica do hipocampo e do lobo frontal.

Pelo fato de diversas memórias estarem integradas para que o indivíduo possa realizar toda gama de tarefas do dia-a-dia, a identificação de redução volumétrica de áreas cerebrais predominantemente envolvidas com a memória, como são o hipocampo e o lobo frontal, é relevante especialmente quando aplicadas ao estudo de idosos, já que a perda de memória caracteriza o envelhecimento normal, como também pode indicar comprometimento cognitivo leve amnésico ou mesmo doença de Alzheimer (MOURÃO JÚNIOR; MELO, 2011).

2.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DA MEMÓRIA

A avaliação neuropsicológica da memória é um exame que avalia o funcionamento cerebral associado ao desempenho cognitivo da memória. É útil para definir a natureza e a gravidade dos *déficits* que podem resultar em limitações ou incapacidade na execução de atividades simples do dia-a-dia do indivíduo (MEMÓRIA; CAPUCHO; YASSUDA, 2014).

Os testes neuropsicológicos são métodos de avaliação especialmente construídos para a investigação das funções da atenção, das funções verbais, visuoespaciais e executivas; das memórias episódicas, verbal e visual; e, da memória semântica. A abordagem neuropsicológica abrange testes psicométricos e outros que requerem do sujeito a realização de tarefas destinadas a funções isoladas. A interpretação dos resultados é realizada por meio da análise quantitativa ou qualitativa de desempenho (MÄDER-JOQUIM, 2015). Seu desenvolvimento, durante o percurso histórico da psicometria e da neuropsicologia, indica que os métodos, inicialmente criados para avaliação de funções específicas, foram-se incorporando a baterias de testes, tornando a avaliação mais robusta (MÄDER- JOAQUIM, 2015). A seguir serão detalhados alguns destes instrumentos.

A escala Wechsler de Memória (Wechsler Memory Scale – WMS) é uma bateria de testes, composta por subtestes verbais e visuais, construída por David Wechsler, em 1945. Esse teste sofreu diversas adaptações e incorporações, incluindo ou abandonando vários subtestes (versões WMS, WMS-R, WMS-III, WMS-IV). Os subtestes Memória Lógica I e II e Reprodução Visual I e II foram utilizados em muitos trabalhos brasileiros, acompanhados de estudo com grupos-controle. No entanto, aguarda-se uma publicação com normatização para todas as faixas etárias (MÄDER-JOQUIM, 2015).

A avaliação da memória episódica para conteúdos verbais é realizada com o subteste Memória Lógica I e II. Consiste na leitura de duas histórias pelo examinador, composta por

25 itens, cada uma. Após o idoso ouvir as narrativas, solicita-se para que o mesmo evoque de imediato um número de ideias, bem como o faça decorridos 30 minutos da leitura (evocação tardia). Os escores de evocação imediata e tardia são calculados a partir da soma do número de itens lembrados de cada história, variando de zero a 50 pontos (ÁVILA, 2008). Segue-se com o cálculo do percentual de retenção, expresso pela razão entre evocação tardia e evocação imediata (FOSS, 2008).

A avaliação da memória episódica para conteúdos não-verbais é realizada com o subteste Reprodução Visual I e II. O teste contém quatro figuras abstratas. Após o idoso ver uma figura de cada vez, solicita-se para que o mesmo evoque a figura de imediato e após 30 minutos, evocação tardia. Os escores de evocação imediata e tardia, calculados a partir da soma do número de itens lembrados de cada figura, variam de zero a 41 pontos (ÁVILA, 2008). Segue-se com o cálculo do percentual de retenção expresso pela razão entre evocação tardia e evocação imediata (FOSS, 2008).

A aprendizagem auditivo-verbal, a suscetibilidade à interferência cognitiva e o reconhecimento são avaliados pelo Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT), desenvolvido por Rey em 1958. Foi traduzido, adaptado e normatizado para aplicação na população brasileira (adolescentes, adultos e idosos) por Malloy-Diniz et al. (2000) (ANEXO D). É um teste destinado à avaliação da memória episódica, com componentes relacionados à memória de curto prazo, à memória de longo prazo imediata e tardia e a memória de reconhecimento (PAULA *et al.*, 2012). Consiste em cinco apresentações de 15 palavras (lista A), lidas para o sujeito, pausadamente, cinco vezes consecutivas, cada uma seguida por um teste de lembrança (A1 a A5). Aplica-se, então, uma segunda lista (lista B), também de 15 palavras, lista distratora, seguida também por um teste de lembrança, apenas desta lista. Em seguida, pedem-se, então, as palavras da primeira lista (A6), sem a exposição dela, em uma tarefa de evocação da memória episódica de curto prazo. Vinte minutos após tal etapa, o sujeito deve novamente evocar as palavras da primeira lista (A7), de forma a avaliar a evocação tardia da memória episódica verbal. Por fim, é testado o reconhecimento das palavras, através de uma lista contendo 30 palavras, as 15 da lista A, mais outras 15 diferentes, da lista B, alternadas em duas colunas, de modo que há palavras na primeira coluna pertencentes, ou não, à lista A. A leitura das duas listas é realizada com intervalo de 1 minuto entre uma série e outra, por cinco vezes. Ao final da leitura da última

série, é entregue aos sujeitos o texto elaborado, onde os indivíduos deverão marcar as palavras lidas em voz alta pelo examinador, que fazem parte da lista A (MALLOY-DINIZ, 2000).

No Brasil, anos depois, foi desenvolvida uma nova versão do RAVLT, na qual as listas de palavras originais foram trocadas por dissílabos concretos, bastante evidenciados no idioma português praticado no Brasil, com amostra de idosos saudáveis (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2007), sendo um dos testes mais utilizados para avaliação neuropsicológica da memória e amplamente reconhecido na literatura neuropsicológica para avaliação dos processos de aprendizagem, evocação e reconhecimento de memória episódica (COTTA *et al.*, 2012). O instrumento permite, ainda, o estudo de outras variáveis, como o nível de intrusões/perseverações no decorrer de sua aplicação, o tipo de erro (falso positivo x falso negativo) cometido, a susceptibilidade a distratores e a memória de curto prazo (COTTA *et al.*, 2012).

A memória visual inicial e a tardia são avaliadas pela cópia da Figura Complexa de Rey (JAMUS; MÄDER, 2005). Trata-se de uma figura geométrica, composta por um retângulo grande, bissetores horizontais e verticais, duas diagonais, e detalhes geométricos adicionais internos e externamente ao retângulo grande (Figura A) (ANEXO E), que permite a avaliação dos processos cognitivos, relacionados a planejamento, criação de estratégias para a resolução de problemas, funções de percepção, motoras e de memória. A figura é apresentada ao sujeito de forma horizontal, e é solicitado a ele atenção a todos os detalhes e proporções da mesma. Em seguida, será solicitada ao examinando a cópia da figura, sem exigência de rapidez quanto ao tempo de execução da tarefa. São oferecidos lápis de cores diferentes, a intervalos regulares, conforme cada porção significativa da figura esteja sendo reproduzida (FOSS; BASTOS-FORMIGHIERI; SPECIALI, 2010). Após 3 minutos do término da cópia, será solicitado ao indivíduo que reproduza de memória e, depois de 30 minutos, sem aviso prévio, será solicitado reproduzi-la novamente de memória. Tanto a memória imediata como a memória tardia serão avaliadas (JAMUS; MÄDER, 2005). Após o término da cópia, será solicitado ao sujeito que reproduza de memória esse material, decorridos 3 min e 30 min, pontuando-se os desenhos, segundo os critérios de Osterrieth (FOSS; BASTOS-FORMIGUERI; SPECIALI, 2010).

No estudo do envelhecimento saudável ou patológico, a realização da avaliação cognitiva da memória provê ao clínico geral, psiquiatra, neurologista ou geriatra informações que respaldem o diagnóstico, o planejamento e a realização das providências terapêuticas e de

reabilitação cabíveis em cada caso, o que a torna uma poderosa ferramenta clínica e de pesquisa (AZAMBUJA, 2012; MALLOY-DINIZ et al., 2013).

2.4 AVALIAÇÃO POR NEUROIMAGEM DA MEMÓRIA

A ressonância magnética é o exame padrão para avaliação de quaisquer comprometimentos do sistema nervoso central, em função de sua boa resolução espacial e de seu baixo risco para o paciente, sobretudo pela não exposição à radiação ionizante (MARTINEZ; ALLODI; UZIEL, 2014).

A aplicação clínica da ressonância magnética remonta-se ao início da década de 1970. A ressonância magnética baseia-se na resposta dos núcleos do átomo de hidrogênio, abundante no corpo humano, à aplicação de radiofrequência (MARTINEZ; ALLODI; UZIEL, 2014). Esse método de imageamento permite tanto o estudo anatômico quanto o estudo funcional do cérebro, o que o torna uma poderosa ferramenta para avaliação dos danos estruturais e cognitivos, provocados por doenças ou mesmo pelo processo natural de envelhecimento. (RZEZAK; BUSATTO FILHO, 2014).

Fazendo uso dessa ferramenta, Nordahl et al., (2006) partiram das evidências de associação entre perdas cognitivas relacionadas ao envelhecimento e disfunção no córtex pré-frontal, para investigar possíveis mecanismos que explicassem tais modificações. Para tanto, investigaram se alterações na hiperintensidade da substância branca poderiam indicar redução de função do córtex pré-frontal. Os autores tanto constataram correlação positiva entre idade e hiperintensidade de substância branca, como a correlação negativa com a atividade do pré-frontal e o volume da hiperintensidade de substância branca, mostrando que a função se altera com a presença das alterações.

Já Kramer et al. (2007) admitem que as alterações cognitivas relacionadas ao envelhecimento dependem de fatores genéticos, endocrinológicos, mas também de neurotransmissores, assim como interligações e volumes de áreas cerebrais. Os autores sugerem que as modificações de volume hipocampal podem prever modificações longitudinais de memória e que mudanças nas funções executivas podem ser marcadores de atrofia cortical, por doença cerebrovascular. Kramer et al. (2007) objetivaram determinar a relação entre cognição e mudanças na estrutura cerebral, após um seguimento de, em média, quatro anos. Comprovaram que idosos saudáveis experimentaram declínio funcional, associado a modificações na estrutura cerebral ao longo do tempo. A redução de volume do

hipocampo associou-se a menores pontuações nos testes de memória, assim como o decréscimo de substância cinzenta e um aumento da hiperintensidade de substância branca a pontuações mais baixas de funções executivas.

Damoiseaux et al. (2008) partiram da constatação de que o cérebro em repouso está dividido em subsistemas específicos, que servem para estabilizar os eventos registrados, preparando-nos para enfrentar o futuro. A importância dessa rede de estado de repouso é compreender a atividade intrínseca do *default mode network* que se ativa no repouso (giro cingulado posterior, giro frontal médio e superior, giro temporal médio, região parietal superior) e desativa no desempenho de tarefas. O objetivo deste estudo foi investigar se o envelhecimento normal afeta a atividade intrínseca cerebral (conectividade funcional do cérebro) e, em caso positivo, se está relacionada com o declínio da função cognitiva. Constataram que no envelhecimento, temporalmente, ocorre redução de volume de substância cinzenta em lobo occipital, cingulado anterior e posterior, precuneus, ínsula e sulco central, com consequente redução da atividade do *default mode network*.

O estudo de Schulze et al. (2011) buscou examinar os volumes estruturais de substância branca e de substância cinzenta, bem como a ativação cortical, durante o desempenho da memória de trabalho, com base em evidências de que perdas de volume cerebral se acompanham de redução de funções cognitivas. Os autores constataram que os idosos apresentaram menor volume e menor integridade de substância branca total e pré-frontal que os jovens. Tinham também maior ativação das regiões pré-frontal, ventral esquerda e dorsal esquerda que os jovens.

3 HIPÓTESE

A redução do volume do hipocampo e/ou do lobo frontal poderá estar relacionada ao comprometimento do desempenho da memória – de trabalho e/ou episódica – em idosos saudáveis.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar, em idosos saudáveis, a existência de correlação entre o desempenho da memória, episódica e de trabalho e a atrofia do hipocampo e lobo frontal.

4.2 ESPECÍFICOS

- Analisar os volumes das subpartes da formação hipocampal (giro denteado, porção CA1, porção CA2-CA3, subiculum, pré-subiculum, fímbria).
- Analisar os volumes das subpartes do lobo frontal (giro pré-central, giro frontal superior, giro frontal médio, giro frontal inferior).
- Verificar quais dessas regiões sofrem redução volumétrica com o avanço da idade.
- Determinar a correlação entre os volumes das regiões com redução volumétrica, decorrente do envelhecimento, e as pontuações obtidas nos subtestes Memória Lógica I e II e Reprodução Visual I e II que integram a Escala de Memória de Wechsler-Revisada (WMS-R); no Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey e na Figura Complexa de Rey.

5 MÉTODO

5.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo foi do tipo retrospectivo, transversal, analítico, com base em dados secundários, coletados, no período de novembro de 2004 a março de 2007, para a construção da tese de doutorado de Dr.^a Maria Paula Foss, sob o título **Variações no envelhecimento cognitivo e cerebral em idosos saudáveis**, que teve como objetivo: “caracterizar, correlacionar e comparar as variações no funcionamento cognitivo e nos marcadores biológicos da RMI, buscando o melhor entendimento das disfunções incluídas no conceito de envelhecimento normal”, defendida em 2008, na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

5.2 LOCAL DE ESTUDO

Por se tratar de estudo com dados secundários, admitiu-se como local de estudo a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, onde foram coletadas as informações que compõem o banco analisado. As análises, entretanto, foram realizadas no Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal de Pernambuco.

5.3 AMOSTRA

A amostra inicialmente foi composta por 60 voluntários, clinicamente diagnosticados como saudáveis, oriundos do trabalho de doutorado da Dr.^a Maria Paula Foss, intitulado **Variações no envelhecimento cognitivo e cerebral em idosos saudáveis**. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, definidos a seguir, foram considerados para as análises 52 voluntários.

5.3.1 Critérios de inclusão

Foram inclusos apenas os voluntários que apresentaram todos os testes da bateria neuropsicológica completa, dominância manual à direita e exame de ressonância magnética acessível na base.

5.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os voluntários cujos exames de ressonância magnética apresentavam algum tipo de artefato que impossibilitasse a análise adequada das imagens.

5.4 MATERIAL DE ESTUDO

Neste estudo, os dados secundários analisados foram os exames de ressonância magnética, dados sociodemográficos e as pontuações obtidas nos testes: Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey e da Figura Complexa de Rey e nos subtestes Memória Lógica I e II e Reprodução Visual I e II que integram a Escala de Memória de Wechsler-Revisada (WMS-R).

5.5 DESCRIÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

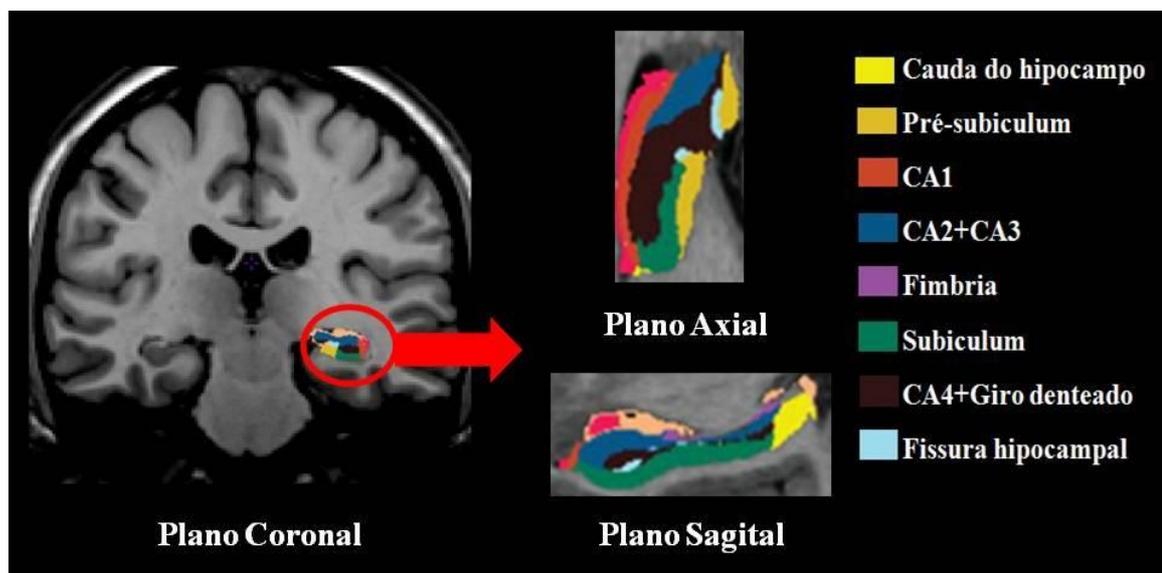
Inicialmente, foram analisadas as variáveis sociodemográficas, que incluem idade, expressa em anos completos; sexo, categorizado em masculino ou feminino; e escolaridade, expressa em anos de estudo.

Ainda, na análise do banco de dados secundários, foram consideradas as variáveis relacionadas às pontuações obtidas nos testes neuropsicológicos para avaliação da memória, a saber: a) evocação imediata, evocação tardia e percentual de retenção, obtidos na avaliação da memória episódica para conteúdos verbais, realizados com o subteste Memória Lógica I e II, e não-verbais, realizados com o subteste Reprodução Visual I e II, que integram a Escala de Memória de Wechsler – Revisada (WMS-R); b) aprendizagem auditivo-verbal, suscetibilidade à interferência cognitiva e reconhecimento, avaliados pelo Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (*Rey Auditory-Verbal Learning Test - RAVLT*); c) memória visual inicial, expressa pela pontuação na cópia da Figura Complexa de Rey, decorridos 5min da apresentação, e da memória visual tardia, identificada na reprodução da Figura Complexa de Rey, após 30min de sua apresentação.

Depois, utilizando as imagens por ressonância magnética que compõem o banco de dados, foram obtidos os valores do volume das porções anatômicas do hipocampo (giro

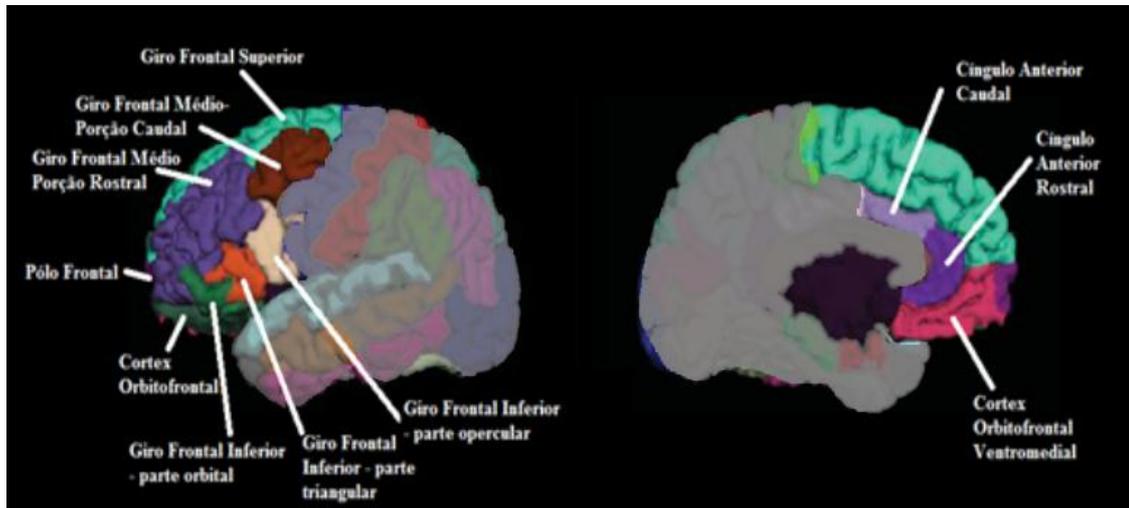
denteado, porção CA1, porção CA2-CA3, subiculum, pré-subiculum, fímbria), e do lobo frontal (giro pré-central, giro frontal superior, giro frontal médio, polo frontal, e giro orbito-frontal lateral e medial). Para obtenção dos dados, foram utilizadas apenas as imagens oriundas de uma sequência Gradient-Echo 3D (GRE-3D), ponderada em T1 (TR=9,7ms / TE=4,0ms / “flipangle”=12°), FOV 256mm, com matriz de 256 x 256 e partição de 1mm de espessura, proporcionando *voxel* isotrópico de 1mm e reconstrução multiplanar (MPR) em qualquer plano, adquirida em um tomógrafo de 1,5 Tesla. Estas **imagens foram utilizadas como entrada para** o programa *Freesurfer*[®] versão 5.6, que realizou, de forma automática, a segmentação das estruturas de interesse e a mensuração do volume.

Figura 1 - Exemplo de segmentação das subpartes do hipocampo utilizando o software Freesurfer



Fonte: Paula Rejane Beserra Diniz (2016) baseado no Software Freesurfer. Disponível em: <<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>>. Acesso em: 15 maio 2016.

Figura 2 - Corte mostrando as porções anatômicas do lobo frontal com base na segmentação do software



Fonte: Paula Rejane Beserra Diniz (2016) baseado no Software Freesurfer. Disponível em: <<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>>. Acesso em: 15 maio 2016.

Os volumes obtidos foram normalizados pelo volume intracraniano total e expressos em porcentagem (%), utilizando a seguinte fórmula:

$$VN = \frac{VR}{VIT} \times 100 \quad (1)$$

Onde:

VN – volume normalizado

VR – volume da região

VIT – volume intracraniano total

Para organização dos dados, foi utilizada planilha construída com o programa Excel e a análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS Statistics 17.0.

As variáveis quantitativas: idade, pontuações nos testes neuropsicológicos e volumes das regiões encefálicas de interesse foram representadas como média e desvio padrão. A normalidade foi verificada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Quando a variável apresentava distribuição normal, foi aplicado o teste t-student para comparação de médias e foi constatado resultado semelhante ao teste de Mann Whitney. No caso de não normalidade, para a

comparação das medianas das variáveis entre os dois hemisférios, foi aplicado o teste de Mann Whitney, conforme indica Siegel e Castellan, Jr., (2006).

Como quase todas as variáveis não passaram no teste de normalidade, foram apresentados os p-valores do teste de Mann Whitney para todas as comparações, bem como calculados os coeficientes de correlação de Spearman, para avaliar as relações entre os volumes encefálicos, a idade e as pontuações nos testes neuropsicológicos, segundo sugere Conover, (1998).

As representações gráficas utilizadas foram o Diagrama Box-Plot, para análise da assimetria inter-hemisférica, e o Diagrama de Dispersão, para análise da correlação.

Em todos os testes foi adotado o nível de 5% de significância.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

Um possível risco atribuído a essa pesquisa seria a quebra de sigilo. A fim de minimizá-lo, foi e será priorizado salvaguardar a pesquisa, em relação às informações clínicas, bem como a identificação dos participantes em todas as publicações. A atualização das informações será exclusivamente para fins científicos, estando assegurada a confidencialidade no estudo.

Dessa maneira, os dados clínicos secundários, pertencentes à pesquisa original, não foram disponibilizados para análise em local particular, e sim, foram analisados e permaneceram no Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal de Pernambuco, localizado no Hospital das Clínicas, 2º andar, cujo endereço é Avenida Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife, PE, onde serão arquivados por 10 anos, sob a guarda da orientadora Prof.^a Paula Rejane Beserra Diniz.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco, em cumprimento ao que determina a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e a Convenção de Helsinque, recebendo Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº. 17199713.1.0000.5208 (ANEXO B).

6 RESULTADOS

Na amostra dos 52 voluntários, constatou-se predomínio do sexo feminino (69,23%); média de idade de 68,0 anos, com desvio-padrão igual a 6,1 anos; escolarização média de 7,44 anos de estudo, com desvio-padrão de 4,5 anos, sendo todos dextromanos (Tabela 1).

Tabela 1- Dados demográficos dos casos analisados

Variáveis de descrição amostral	Caracterização
Sexo	Mulher = 36 (69,23%) Homem = 16 (30,77%)
Idade média (anos)	68,0 (\pm 6,1)
Escolaridade média (anos de estudo)	7,44 (\pm 4,5)
Dominância	Dextromanos = 52 (100%)

Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

Os volumes normalizados das partes anatômicas do hipocampo, segundo hemisfério cerebral, encontram-se descritos na Tabela 2, constatando-se volumes maiores em regiões CA2 + CA3, CA4 + giro denteado e subiculum, tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo. Os resultados do teste de comparação de médias (Mann-Whitney) revelaram que as regiões CA2+CA3 e a fímbria diferem em média, segundo os hemisférios direito e esquerdo ($p < 0,05$)

Tabela 2 - Volumes normalizados das partes do hipocampo (%)

Região anatômica hipocampal	Volumes normalizados (1)		p-valor(2)
	Hemisfério direito	Hemisfério esquerdo	
Cauda do hipocampo	0,0232 (\pm0,0045)	0,0219 (\pm0,0048)	0,128
Pré-subiculum	0,0257 (\pm0,0045)	0,0261 (\pm0,0049)	0,471
CA1	0,0220 (\pm0,0029)	0,0212 (\pm0,0033)	0,138
CA2+CA3	0,0602 (\pm0,099)	0,0559 (\pm0,0098)	0,048 *
Fímbria	0,0031 (\pm0,0012)	0,0037 (\pm0,0013)	0,016 *
Subiculum	0,0380 (\pm0,0064)	0,0373 (\pm0,0062)	0,711
CA4+Giro denteado	0,0335 (\pm0,0057)	0,0317 (\pm0,0058)	0,108
Fissura hipocampal	0,0033 (\pm0,0017)	0,0032 (\pm0,0014)	0,825

Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

* $p < 0,05$

(1) Valores entre parênteses se referem ao desvio padrão. (2) p-valor do teste de Mann-Whitney

Na Tabela 3, estão apresentados os volumes normalizados das porções anatômicas do lobo frontal, destacando-se o giro frontal superior, tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo com os maiores valores dos volumes normalizados. Os resultados do teste de comparação de medianas (Mann-Whitney) revelaram que apenas o polo frontal difere entre os hemisférios estatisticamente ($p < 0,05$). O Gráfico 1 ilustra as diferenças onde se constata valores menores no hemisfério esquerdo.

Tabela 3 - Volumes normalizados das partes do lobo frontal (%)

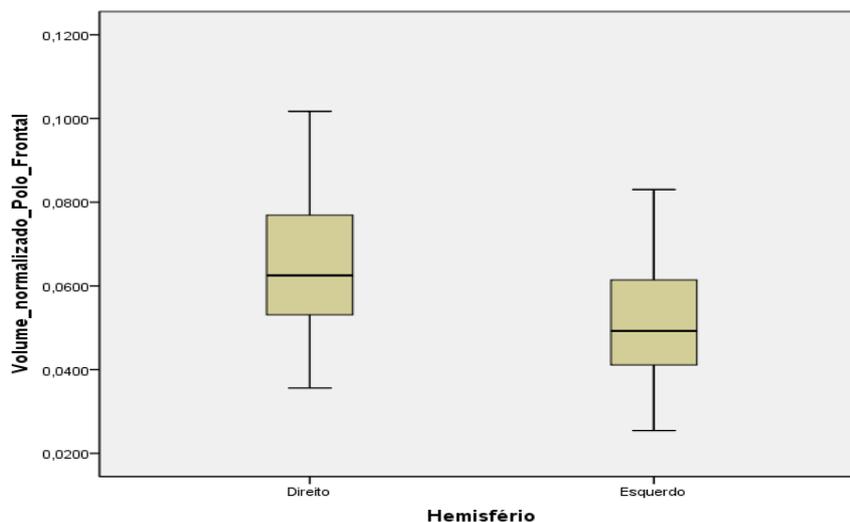
Região Anatômica do lobo frontal	Volumes normalizados (1)		p-valor(2)
	Hemisfério direito	Hemisfério esquerdo	
Giro frontal superior	1,2379(±0,1680)	1,2895(±0,1514)	0,138
Giro frontal médio porção rostral	0,9286(±0,1130)	0,9231(±0,1003)	0,933
Polo frontal	0,0655(±0,0169)	0,0507(±0,0143)	0,000 *
Giro orbito frontal lateral	0,4449(±0,0574)	0,4440(±0,0623)	0,881
Giro orbito frontal medial	0,3264(±0,0491)	0,3393(±0,0494)	0,164
Giro pré-central	0,7467(±0,1083)	0,7370(±0,0934)	0,696

Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

* $p < 0,05$

(1)-Valores entre parênteses se referem ao desvio padrão (2) p-valor do teste de Mann-Whitney

Gráfico 1- Boxplot do volume normalizado do polo frontal. Comparação inter-hemisférica destacando-se os valores, em média, mais baixos no hemisfério esquerdo, com diferença comprovada estatisticamente



Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

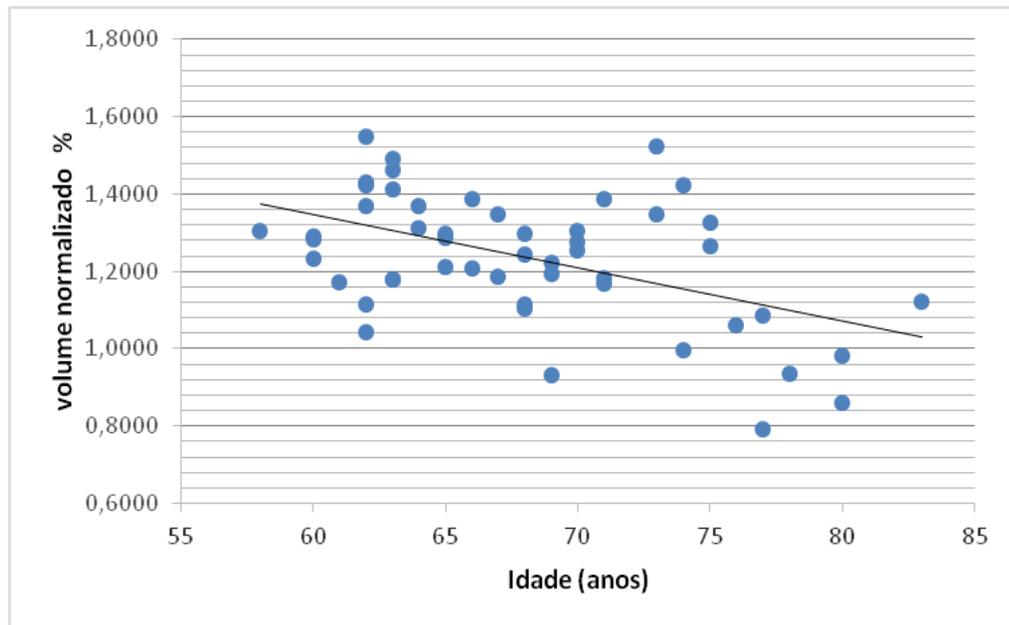
A análise da correlação entre cada um dos volumes normalizados e a idade, apresentada na Tabela 4, revela correlações negativas significativas (valor de $p < 0,05$), variando de -0,3 à -0,5. Como ilustração das relações inversas entre os volumes estudados e a idade, os diagramas de dispersão, adiante inseridos, ilustram o comportamento entre as variáveis: idade e os volumes normalizados do giro frontal superior direito (Gráfico 2), giro frontal superior esquerdo (Gráfico 3), pré-subiculum do hipocampo esquerdo (Gráfico 4), e fímbria do hipocampo esquerdo (Gráfico 5), qual seja, quanto maior a idade menor os volumes normalizados, em todos os casos.

Tabela 4 - Correlações dos volumes normalizados em relação à idade

Região Anatômica	Coefficiente de Correlação	Valor de p
Giro pré-central direito	-0,303	0,029
Giro frontal superior direito	-0,404	0,003
Cauda do hipocampo direito	-0,395	0,004
Pré-subiculum do hipocampo direito	-0,460	0,001
CA2+CA3 do hipocampo direito	-0,421	0,002
Fímbria do hipocampo direito	-0,325	0,019
Subiculum do hipocampo direito	-0,402	0,003
CA4+Giro denteado do hipocampo direito	-0,425	0,002
Giro orbito frontal medial esquerdo	-0,306	0,028
Giro pré-central esquerdo	-0,298	0,032
Giro frontal superior esquerdo	-0,391	0,004
Polo frontal esquerdo	-0,324	0,019
Pré-subiculum do hipocampo esquerdo	-0,499	0,000
CA2 + CA3 do hipocampo esquerdo	-0,463	0,001
Fímbria do hipocampo esquerdo	-0,502	0,000
CA4 + giro denteado do hipocampo esquerdo	-0,420	0,002
Subiculum do hipocampo esquerdo	-0,403	0,003

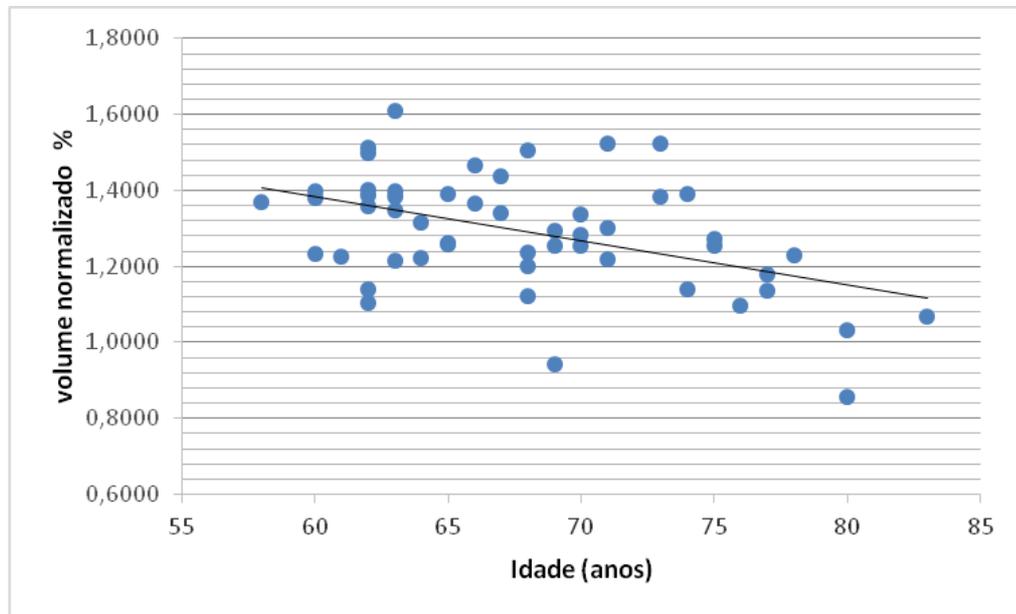
Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

Gráfico 2- Relação idade/volume normalizado do giro frontal superior direito



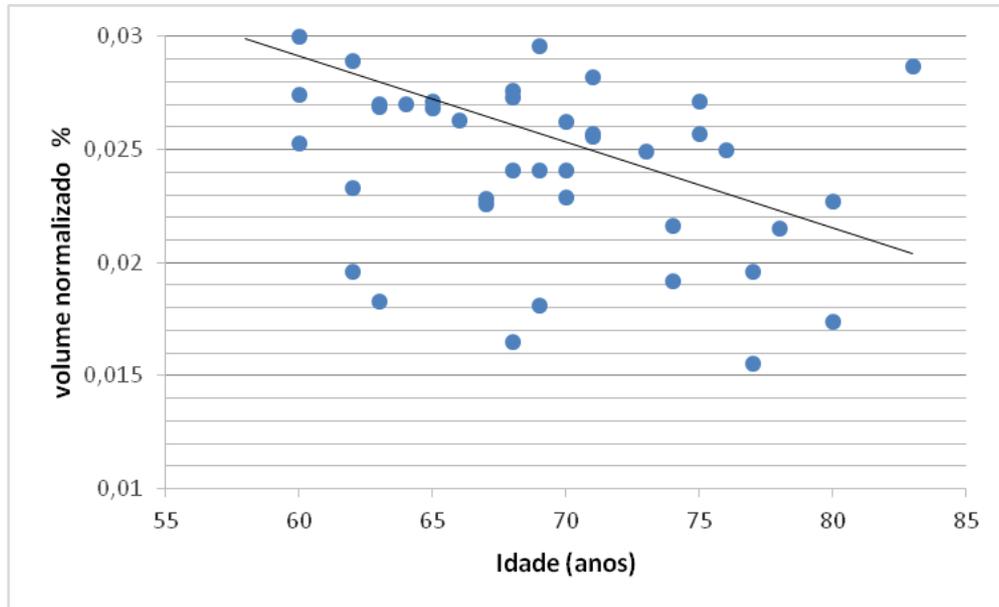
Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

Gráfico 3 - Relação idade/volume normalizado do giro frontal superior esquerdo



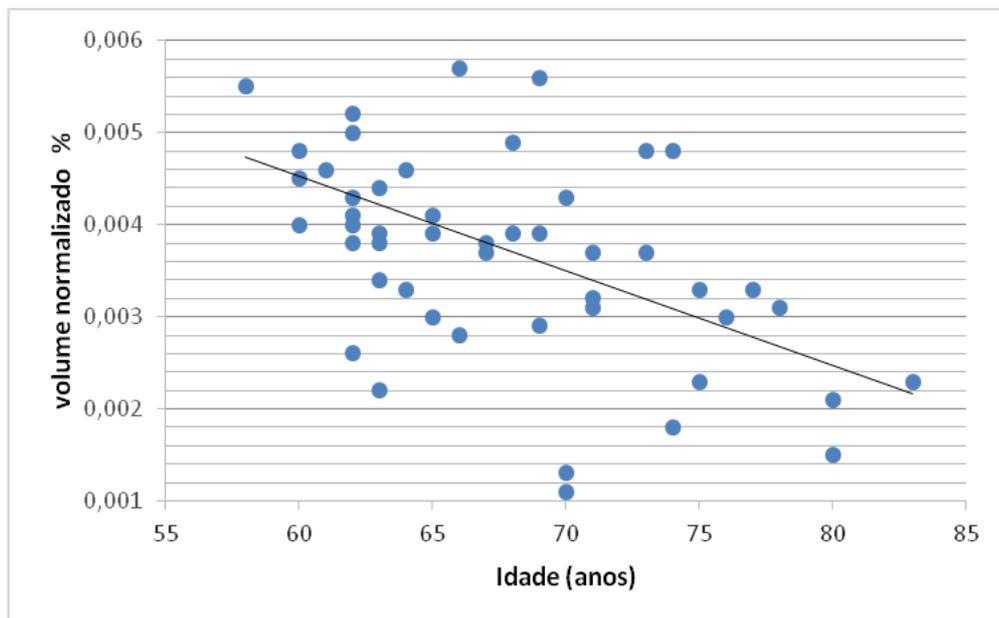
Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

Gráfico 4 - Relação idade/ volume normalizado pré-subiculum do hipocampo esquerdo



Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

Gráfico 5 - Relação idade/volume normalizado da fimbria do hipocampo esquerdo



Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

Por outro lado, analisando as correlações entre os volumes normalizados e os resultados dos diferentes testes neuropsicológicos, constataram-se diversas correlações significantes (Tabela 5), com correlação positiva, exceto para percentagem de retenção de Memória Lógica (fissura hipocampal esquerda e direita), cuja pontuação aumentou com a redução de volume (correlação negativa), bem como aumento da pontuação no reconhecimento da lista A de palavras do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, associada à redução significativa de volume em fissura hipocampal esquerda, e também uma correlação negativa entre o resultado da pós-interferência A e a fissura hipocampal direita. As demais correlações não apresentadas na Tabela 5 não foram significativas (APÊNDICE A).

Tabela 5 - Correlações dos volumes normalizados com as pontuações nos testes neuropsicológicos

Testes neuropsicológicos	Região Anatômica	Coefficiente de Correlação	Valor de p(1)
Escala de Memória de Wechsler			
Memória Lógica Inicial (Memória lógica I)	Não houve correlação significativa com nenhuma das estruturas estudadas		
Memória Lógica Tardia (Memória lógica II)	Caudado hipocampo esquerdo	0,285	0,040
	CA1 do hipocampo esquerdo	0,306	0,027
	Subiculum esquerdo	0,285	0,040
Percentagem de retenção - Memória lógica	Cauda do hipocampo esquerdo	0,272	0,050
	Fissura hipocampal esquerda	-0,312	0,024
	Fissura hipocampal direita	-0,268	0,054
Reprodução visual inicial	Giro órbita frontal medial esquerdo	0,297	0,032
	CA1 do hipocampo esquerdo	0,263	0,059
Reprodução visual tardia			
	Polo frontal esquerdo	0,319	0,021
	CA1 do hipocampo esquerdo	0,320	0,021
	Fímbria do hipocampo esquerdo	0,319	0,021
	Pré-subiculum esquerdo	0,307	0,027
Reprodução visual – Percentagem de retenção	Polo frontal esquerdo	0,280	0,044
	Fímbria do hipocampo esquerdo	0,311	0,025
Figura complexa de Rey			
Após 5 minutos	Não houve correlação significativa com nenhuma das estruturas estudadas		
Após 30 minutos	Não houve correlação significativa com nenhuma das estruturas estudadas		
Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey			
A1 a A5 Total	CA1 do hipocampo direito	0,325	0,019
	CA1 do hipocampo esquerdo	0,413	0,002
	Giro orbita frontal medial esquerdo	0,278	0,046

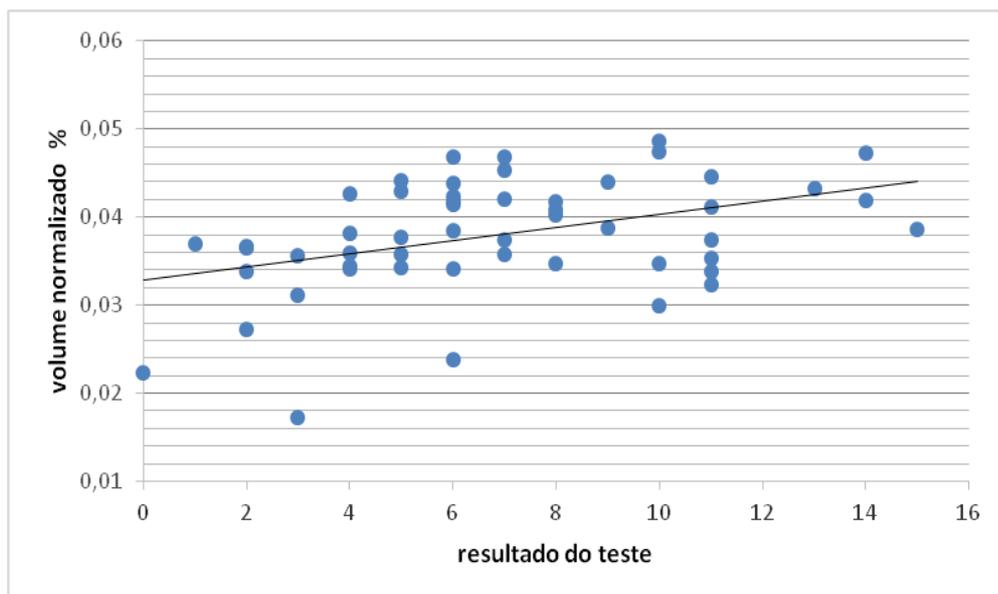
Pós interferência A	Giro orbito frontal medial esquerdo	0,379	0,006
	Fissura hipocampal direita	-0,275	0,048
	CA1 do hipocampo esquerdo	0,398	0,004
A7 após 30 min A	Giro orbito frontal medial esquerdo	0,307	0,027
	Cauda do hipocampo direito	0,268	0,055
	CA1 do hipocampo direito	0,396	0,004
	Subiculum do hipocampo direito	0,384	0,005
	Cauda do hipocampo esquerdo	0,369	0,007
	CA1 do hipocampo esquerdo	0,445	0,001
	CA2 + CA3 do hipocampo esquerdo	0,334	0,016
	CA4 + giro denteado do hipocampo esquerdo	0,282	0,024
	Subiculum do hipocampo esquerdo	0,312	0,024
Reconhecimento A	Fissura hipocampal esquerda	-0,291	0,036

(1) p-valor do teste de significância das correlações

Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

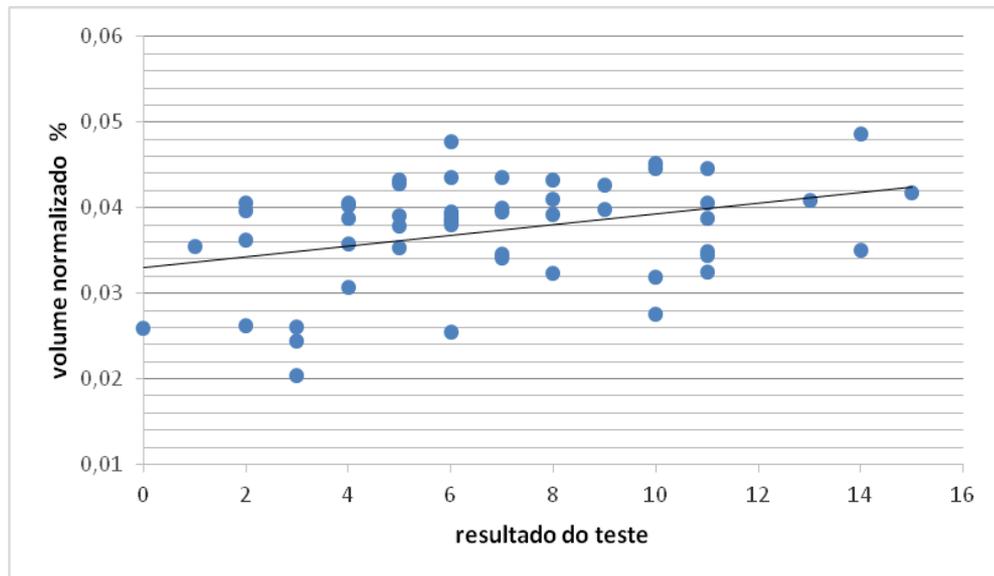
Para ilustrar a relação positiva entre os resultados dos testes neuropsicológicos com os volumes estudados, apresentamos nos Gráficos 6 e 7 as relações entre as pontuações do teste RAVLT (A7 após 30min A) e o subiculum direito e esquerdo, respectivamente, destacando-se a correlação positiva, ou seja, quanto maior o volume maior o resultado do teste.

Gráfico 6 - Relação resultado do teste RAVLT (A7 após 30 min)/volume normalizado do subiculum direito.



Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

Gráfico 7 - Relação resultado do teste RAVLT (A7 após 30 min)/volume normalizado do subiculum esquerdo



Fonte: Nísea de Azevedo Corrêa (2016).

Quando da análise dos resultados referentes ao teste Figura Complexa de Rey, não houve correlação significativa com nenhuma das estruturas estudadas do lobo frontal e do hipocampo (APÊNDICE A).

Nos resultados obtidos no RAVLT, verificamos o dado de significância referente às estruturas variando entre $0,001 \leq p \leq 0,055$. A exceção foi com relação à fissura hipocampal esquerda, que embora significativa ($p < 0,036$), a pontuação referente ao reconhecimento da lista A aumentou com a redução de volume, e a fissura hipocampal direita, que, também, embora significativa ($p < 0,48$), a pontuação referente a pós-interferência A aumentou com a redução de volume.

7 DISCUSSÃO

Sabe-se que é muito tênue a linha divisória que delimita até que ponto a redução do hipocampo e do lobo frontal indicaria a manutenção do estado normal do envelhecimento. Nessa pesquisa, a partir das análises da correlação dos testes neuropsicológicos com os volumes normalizados do hipocampo e lobo frontal em idosos saudáveis, confirmou-se a hipótese de que a redução desses respectivos volumes está diretamente relacionada ao comprometimento do desempenho da memória – de trabalho e/ou episódica - em idosos saudáveis. Verificamos uma atrofia seletiva relacionada ao envelhecimento, tanto no hipocampo quanto no lobo frontal. Na análise do desempenho da memória e na análise da aferição dos volumes das regiões acometidas pelo efeito do envelhecimento, observou-se a existência de uma relação entre a atrofia dos volumes das regiões e a queda no desempenho da memória de trabalho e episódica. No lobo frontal apenas o giro orbito frontal medial e polo frontal, ambos do hemisfério dominante, tiveram seu volume associado ao desempenho da memória. Em relação ao hipocampo, a região CA1 é a única que parece estar relacionada a todos os tipos de memória analisados, porém todas as regiões parecem contribuir, mas em domínios diferentes.

A atrofia no lobo frontal já é amplamente descrita na literatura e nossos achados corroboram com diversos outros autores (RAZ et al., 1998; GUNNING DIXON; RAZ, 2003; FJELL et al., 2009; OH et al., 2013). Nossa análise aponta os giros orbito frontal medial, pré-central, polo frontal e frontal superior como os mais sensíveis ao envelhecimento. Jiang et al. (2014), em um estudo longitudinal de dois anos, acompanharam a atrofia cortical e subcortical de idosos saudáveis e também verificaram uma atrofia mais severa nestas áreas (JIANG et al., 2014). Um aspecto importante que leva a esta atrofia é a diminuição de dopamina e da densidade dos seus receptores no córtex o que também contribui para deterioração das funções cognitivas em idosos (RAZ et al., 1998; GUNNING DIXON; RAZ, 2003; ERIXON-LINDROTH et al., 2005; MELL et al., 2009; FJEL et al., 2009; BUITENWEG; MURRE; RIDDERINKHOF, 2012; OH, 2013). Diminuição da dopamina leva a uma progressiva diminuição do tamanho dos neurônios, pelas reduções das espinhas sinápticas e pelo menor número de sinapses (FJELL; WALHOVD, 2010). Com a semelhança dessas alterações com os achados na doença de Alzheimer, OH (2013) e colaboradores investigaram a associação entre as alterações volumétricas, o depósito da proteína β -amyloid e a idade em indivíduos normais, mas verificaram que não existe relação entre o depósito da

proteína e a atrofia frontal (OH, 2013), enfatizando a ocorrência de um mecanismo diferente no envelhecimento saudável.

Cognitivamente, as regiões do lobo frontal têm sido apontadas como parte de uma importante rede na recuperação de memórias (ANGEL et al., 2016), o que explica as relações encontradas entre o volume dessas regiões e os testes de memória encontrados neste trabalho. ANGEL (2016) e colaboradores estudaram especificamente a recuperação de memórias em idosos, utilizando ressonância funcional, e seus achados apoiam a hipótese de que os efeitos de sucesso de recuperação estão principalmente associados com componentes tanto do *default mode network* quanto da rede de controle cognitivo, dos quais os giros orbito frontal medial, e o polo frontal fazem parte. (ANGEL et al. 2016)

Em relação ao hipocampo, nós verificamos correlações positivas entre o volume das diferentes partes com a idade, porém essa relação se apresenta mais forte em algumas regiões do hipocampo, mostrando uma atrofia seletiva. Recentemente, Wolf et al., 2015 analisaram a perda volumétrica das partes do hipocampo e, assim como no nosso trabalho, identificou uma correlação mais intensa e negativa entre a idade e a região subicular. Nós ainda subdividimos essa região e verificamos que o pré-subiculum, mais especificamente, apresenta a associação mais significativa. Outro achado comum está relacionado à região CA1, que apresenta a associação mais fraca. Segundo os autores, essa seletividade pode estar relacionada à estrutura filogenética do subiculum, que é mais jovem do que regiões como CA1. De acordo com a teoria “*last-in first-out*”, estruturas cerebrais mais jovens tendem a ser mais suscetíveis à degeneração neuronal relacionada à idade do que as mais velhas (KENNEDY; RAZ, 2009), o que corrobora com a hipótese apontada por diversos autores (FRISONI et al., 2008; LA JOIE et al., 2010; WOLF et al., 2015).

Nosso trabalho aponta evidências de uma importante participação da atrofia nas regiões da Cauda do hipocampo, subiculum, CA1, CA2+CA3, CA4 e fímbria no que diz respeito à queda no desempenho de idosos em relação ao aprendizado e as memórias episódica e espacial. Conhecido pela sua importante participação nos processos de armazenamento e recuperação de memórias, o hipocampo destaca-se no que diz respeito à codificação de novas memórias episódicas e semânticas em memórias de longo prazo. Em relação à memória espacial, o papel do hipocampo está relacionado às células piramidais que codificam a informação no espaço. Nesse processo de codificação é criado um mapa cognitivo do ambiente espacial. Além disso, o hipocampo é responsável por manter esse mapa

a longo prazo utilizando a potenciação de longa duração (PLD). A PLD ocorre em vias específicas: a via perfurante que se projeta a partir do córtex entorrinal para células granulares do giro denteado (CA4); a via de fibras musgosas, que consiste em axônios das células granulares e se projeta para as células piramidais da região CA3; e a via colateral de Schaffer, que consiste de células piramidais em CA3 e termina nas células piramidais CA1 (MOSCOVITCH et al., 2016).

O subiculum constitui uma das maiores subpartes do hipocampo. Existem evidências crescentes que indicam que o subiculum é o que está mais fortemente envolvido nos processos de aprendizagem e de memória semântica (KOCH et al., 2016). Ele recebe a maioria da informação eferente da região CA1, estando assim numa posição para integrar, transferir e consolidar a informação vindas de outras partes do hipocampo (KOCH et al., 2016). Apesar disso, as mudanças no volume em associação com a aprendizagem só foram relatadas para a formação hipocampal como um todo, enquanto as potenciais alterações de substância cinzenta no subiculum não foram especificamente investigadas até agora (KOCH et al., 2016). Desta forma, nosso trabalho aponta fortes evidências da importância da perda volumétrica no subiculum com o avanço da idade e o impacto dessa perda na memória.

Uma possível limitação do nosso estudo é inerente a seu desenho transversal. Neste tipo de estudo, o efeito de idade é identificado a partir de medições feitas em indivíduos de diferentes idades, o que pode conter viés devido a diferenças naturais entre sujeitos. Portanto, desenhos longitudinais, em que cada sujeito serve como seu próprio controle, são preferíveis, mas são também mais difíceis de realizar e podem sofrer com outros problemas (KLAUS CHEN et al., 2009). A importância deste estudo está na escassez de trabalhos que busquem correlacionar às alterações anatômicas com as alterações cognitivas, mais especificamente, a memória de idosos saudáveis. Em nosso estudo, em particular, avançamos não só com esse objetivo, mas também avançamos quando correlacionamos os volumes normalizados de partes do hipocampo e partes do lobo frontal de idosos normais com os testes neuropsicológicos, identificando minuciosamente as correlações de tais estruturas com os aspectos cognitivos.

8 CONCLUSÃO

Em relação ao efeito do envelhecimento em idosos saudáveis, nosso estudo mostra uma redução volumétrica com o avanço da idade tanto no hipocampo, tendo mais regiões acometidas no hemisfério direito; quanto no lobo frontal, sendo o hemisfério esquerdo o mais acometido. Nossa análise aponta os giros orbito frontal medial, pré-central, polo frontal e frontal superior como os mais sensíveis ao envelhecimento. Já em relação ao hipocampo, o pré-subiculum e a região CA1 parecem ser as regiões que sofrem mais e menos influência da ação do tempo, respectivamente. Esses dados indicam uma atrofia seletiva.

Também foram observadas evidências da relação entre a atrofia do lobo frontal e do hipocampo e a queda no desempenho das memórias de trabalho e episódica. No lobo frontal, apenas o giro orbito frontal medial e polo frontal, ambos do hemisfério dominante, tiveram seu volume associado ao desempenho dos domínios de memória. Em relação ao hipocampo, a região CA1 é a única que parece estar relacionada a todos os tipos de memória analisados, porém todas as regiões parecem contribuir, mas em domínios diferentes.

Desta forma, podemos concluir que existem evidências da relação entre o desempenho de memória e os volumes do hipocampo e do lobo frontal, de modo que uma maior atrofia nessas regiões parece correlacionar-se com um maior *déficit* cognitivo mesmo no envelhecimento saudável.

REFERÊNCIAS

ANGEL, L. et al. Neural correlates of successful memory retrieval in aging: do executive functioning and functioning and task difficulty matter? **Brain Research**, v. 1631, p.53-71, Jan. 2016.

ÁVILA, R. **Correlação entre memória e volume de estruturas cerebrais em idosos deprimidos**: um estudo de morfometria baseada no voxel. 2008. 127 f. Tese (Doutorado em Psiquiatria)- Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

AZAMBUJA, L. S. Avaliação neuropsicológica do idoso. In: CAIXETA, L.; FERREIRA, S. B. **Manual de neuropsicologia**: dos princípios à reabilitação. São Paulo: Atheneu, 2012. cap. 9, p. 75-78.

BARTRÉS-FAZ, D.; ARENAZA-URQUIJO, E. M. Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. **Brain Topography**, v. 24, n. 3-4, p. 340–57, Oct. 2011.

BUITENWEG, J. I.; MURRE, J. M.; RIDDERINKHOF, K. R. Brain training in progress: a review of trainability in healthy seniors. **Frontiers Human Neuroscience**, v.6 , p. 1-11, 2012.

CAMPBELL, W. W. **Dejong, o exame neurológico**. Tradução Claudia Lucia Caetano de Araújo. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

CAPOVILLA, A. G. S.; ASSEF, E. C. dos S; COZZA, H. F. P. Avaliação neuropsicológica das funções executivas e relação com desatenção e hiperatividade. **Avaliação Psicológica**, v.6, n.1, p.51-60, jun. 2007.

CONOVER, W. **Practical non parametric statistics**. 3rd ed. New York: Wiley, 1998.

COTTA, M. F. et al. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT) no diagnóstico diferencial do envelhecimento cognitivo normal e patológico. **Contextos Clínicos**, v.5, n.1, p. 10-25, jul. 2012.

CUMMINGS, J. L.; MILLER, B. L. Conceptual and clinical aspects of the frontal lobes. In: MILLER, B. L.; CUMMINGS, J. L. (Org.). **The human frontal lobes**: functions and disorders. New York: Guilford Publications, 2007. p. 12-21.

DAMOISEAUX, J. S. et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. **Cerebral Cortex**, v. 18, n. 8, p. 1856-1864, Aug. 2008.

DICKERSON, B. C.; EICHENBAUM, H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. **Neuropsychopharmacol**, v.35, n.1, p. 86-104, 2010.

DIKMEN, S. S. et al. Measuring episodic memory across the lifespan: NIH toolbox picture sequence memory Test. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 20, n. 6, p. 611–619, Jul. 2014.

ERIXON-LINDROTH, N. et al. The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. **Psychiatry Research**, v. 138, n.1, p. 1-12, 2005.

FJELL, A. M. et al. High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple aging multiple samples. **Cerebral Cortex**, v.19, n.9, p. 2001- 2012, Sept. 2009.

FJELL, A. M. et al. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. **Progress in Neurobiology**, v.117, p.20-40, June 2014.

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

FOSS, M. P. **Variações no envelhecimento cognitivo e cerebral em idosos saudáveis.** 2008. 168 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas)- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2008.

FOSS, M. P.; BASTOS-FORMIGUERI, M. de S.; SPECIALI, J. G. Figuras complexas de Rey para idosos. **Avaliação Psicológica**, v. 9, n. 1, p. 53-61, 2010.

FRISONI, G. B. et al. Mapping local hippocampal changes in Alzheimer's disease and normal ageing with MRI at 3 Tesla. **Brain**, v. 131, n. 12, p. 3266-3276, 2008.

GAZZALEY, A; D'ESPOSITO, M. Top-down modulation and normal aging. **Annals of the New York Academy Sciences**, v. 1097: p. 67-83, Feb. 2007.

GAZZANIGA, M. S. et al. **Neurociência cognitiva: a biologia da mente.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 767 p.

GUNNING DIXON, F. M.; RAZ, N. Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. **Neuropsychologia**, v. 41, n. 14, p. 1929-1941, 2003.

JAMUS, D. R.; MÄDER, M. J. A Figura Complexa de Rey e seu papel na avaliação neuropsicológica. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 11, n. 4, p. 193-198, 2005.

JIANG, J. et al. A longitudinal study of brain atrophy over two years in community-dwelling older individuals. **Neuroimage**, v. 1, n.86, p. 203-211, Feb. 2014.

KANDEL, E. R. **Em busca da memória: o nascimento de uma nova ciência da mente.** tradução Rejane Rubino. São Paulo: Companhia das Letras, 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, Feb. 2009.

KLAUS CHEN, F. et al. Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. **Human brain mapping**, v. 30, n. 4, p. 1310-1327, April 2009.

KOCH, K. et al. Extensive learning is associated with gray matter changes in the hippocampus. **Neuroimage**, v. 15, n. 125, p. 627-32, Jan. 2016.

KRAMER, J. H. et al. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. **Neuropsychology**, v. 21, n. 4, p. 412-418, 2007.

LAAKSO, M. P. et al. Volumes of hippocampus amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. **Journal Neural Transmission Park Dis Dement Section**, v.9, n. 1, p. 73-86, 1995.

LA JOIE, R. et al. Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. **Neuroimage**, v. 53, n. 2, p. 506-514, Nov.2010.

LENT, R. Neuroplasticidade. In: LENT, R. (Coord.). **Neurociência da mente e do comportamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 6, p. 111-132.

LISTER, J. P.; BARNES, C. A. Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. **Archives of Neurology**, v. 66, n. 7, p. 829-833, 2009.

MÄDER-JOQUIM, M. J. A avaliação neuropsicológica em epilepsia: uma longa história. In: SANTOS, F. H. dos; ANDRADE, V.M.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia hoje**. Porto Alegre: Artmed, 2015. cap. 19, p. 194-202.

MAGUIRE, E. A.; VARGHA-KHADEM, F.; MISHKIN, M. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. **Brain**, v.124, p. 1156-1170, June 2001.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. A avaliação neuropsicológica do idoso. In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FLUENTES, D.; COSENZA, F. M. (Org.). **Neuropsicologia do envelhecimento: uma abordagem multidimensional**. Porto Alegre: Artmed, 2013. cap. 14, p. 243-264.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey: normas para uma população brasileira/ The Rey Auditory- Verbal learning test: norms for a Brazilian sample. **Revista Brasileira Neurologia**, v. 36, n. 3, p. 79-83, maio/jun. 2000.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 4, p. 324-329, dez. 2007.

MARTINEZ, A.; ALLODI, S.; UZIEL, D. **Neuroanatomia essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

MELL, T. et al. Altered function for ventral striatum during reward-based decision making in old age. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 3, p. 1-10, Oct. 2009.

MEMÓRIA; C. M.; CAPUCHO, P. H. F. DO V.; YASSUDA, M. S. Testes neuropsicológicos no idoso. In: CAIXETA, L.; TEIXEIRA, A. L. (Org.). **Neuropsicologia geriátrica: neuropsiquiatria cognitiva em idosos**. Porto Alegre: Artemed, 2014. cap. 8, p. 95-113.

MORRISON, J. H.; BAXTER, M. G. The aging cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. **Nature Review of Neuroscience**, v. 13, n. 4, p. 240–250, 2012.

MOSCOVITCH, M. et al. Episodic memory and beyond: the hippocampus and neocortex in transformation. **Annual Review of Psychology**, v. 67, p. 105-134, Jan. 2016.

MOSCOVITCH, M. et al. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. **Journal of Anatomy**, v. 207, n.1, p. 35-66, July 2005.

MOURÃO JÚNIOR, C. A.; MELO, L. B. R. Integração de três conceitos: função executiva, memória de trabalho e aprendizado. **Psicologia: teoria e pesquisa**, v. 27, n.3, p. 309-314, jul./set. 2011.

NORDAHL, C.W. et al. White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 18, n. 3, p. 418-429, 2006.

OH, H. et al. Association of gray matter atrophy with age, b-amyloid, and cognition in aging. **Cerebral Cortex**, n. 6, Feb. 2013.

PARK, D. C.; REUTER-LORENZ, P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. **Annual Review of Psychology**, v. 60, p. 173–196, 2009.

PAULA, J. J. de et al. Fidedignidade e validade de construto do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey em idosos braileiros. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 39, n. 1, p. 19–23, 2012.

RAZ, N. et al. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. **Neuropsychological**, v.12, n.1, p. 95-114, 1998.

RZEZAK, P.; BUSATTO FILHO, G. Princípios de localização anatômica e neuroimagem em neuropsicologia geriátrica. In: CAIXETA, L.; TEIXEIRA, A. L.(Org.). **Neuropsicologia geriátrica: neuropsiquiatria cognitiva em idosos**. Porto Alegre: Artmed, 2014. cap. 11, p. 133-138.

SIEGEL, S; CASTELLAN JR., N. J. **Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento**. São Paulo: Artmed Bookman, 2006.

SCHULZE, E. T. et al. Anatomical correlates of age-related working memory declines. **Journal Aging Research**, p. 1-9, Jan. 2011.

TOLEDO-MORRELL, L. et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. **Neurobiology of Aging**, v. 25, n. 9, p. 1197–1203, 2004.

UNITED NATIONS. **World population ageing 2013**. New York, 2013. Disponível em: <<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2013.

YASSA, M. A.; STARK, C. E. L. Pattern separation in the hippocampus. **Trends Neurosci**, v.34, n. 10, p. 515-525, 2011.

WOLF, D. et al. Differential associations of age with volume and microstructure of hippocampal subfields in healthy older adults. **Human Brain Mapping**, v. 36, n. 10, p.3819-3831, Oct. 2015.

APÊNDICE A – Valores da correlação SPERMANN e o P-VALOR associado

Variáveis	Y1_M_ Lógica 1		Y2_M_ Lógica 2		Y3_ % esquecimento		Y4_ visual		Y5_ visualII		Y6_ %esquecimentoA		Y7_ F.	
	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor
X12_D_rh_lateralorbitofrontal_volume	0,096235762	0,4973444355	0,093664	0,508961	0,097733	0,490646	-0,08017	0,572095	0,003	0,986	0,098	0,490	-0,035	
X13_D_rh_medialorbitofrontal_volume	-0,184818836	0,189612701	-0,1331	0,34689	-0,02165	0,878932	-0,05189	0,714851	-0,049	0,731	-0,008	0,957	-0,059	
X14_D_rh_precentral_volume	-0,087856282	0,535692831	0,011034	0,938116	0,186072	0,186589	0,175227	0,214052	0,175	0,213	0,159	0,260	0,062	
X10_D_rh_rostralmiddlefrontal_volume	-0,011072884	0,93790042	0,102432	0,46693	0,203365	0,148179	-0,05489	0,699153	0,010	0,941	0,114	0,419	0,203	
X9_D_rh_superiorfrontal_volume	-0,016673455	0,90660702	0,07352	0,604477	0,149396	0,290481	0,111784	0,430131	0,199	0,157	0,239	0,088	0,146	
X11_D_rh_frontalpole_volume	-0,093841625	0,508154394	0,039005	0,783671	0,250502	0,073268	0,043978	0,756889	-0,005	0,972	0,068	0,631	0,072	
X12_E_lh_lateralorbitofrontal_volume	-0,062076556	0,661980253	-0,00295	0,983435	0,118953	0,400954	-0,05155	0,716653	-0,046	0,745	-0,015	0,916	-0,172	
X13_E_lh_medialorbitofrontal_volume	0,11487583	0,417403593	0,174754	0,21531	0,159387	0,259046	297*	0,032258	0,230	0,100	0,190	0,178	0,179	
X14_E_lh_precentral_volume	0,142793179	0,312566184	0,23771	0,089716	0,25981	0,062878	0,141773	0,316073	0,098	0,488	0,106	0,452	-0,027	
X10_E_lh_rostralmiddlefrontal_volume	0,0988672652	0,486464518	0,184505	0,190393	0,18112	0,198799	0,241193	0,084975	0,175	0,214	0,138	0,330	0,049	
X9_E_lh_superiorfrontal_volume	0,032919386	0,816788737	0,122619	0,386493	0,208872	0,137271	0,07063	0,618795	0,162	0,250	0,230	0,100	0,045	
X11_E_lh_frontalpole_volume	-0,046514664	0,743330925	0,049056	0,729826	0,146919	0,298642	0,243888	0,081444	319*	0,021	280*	0,044	0,173	
X12_D_right_presubiculum	0,125948714	0,373626391	0,1384	0,327838	0,05273	0,710444	0,164147	0,244906	0,140	0,323	0,136	0,336	0,040	
X3_D_right_CA1	0,17075328	0,22616391	0,210338	0,134473	0,129072	0,361795	0,187889	0,182247	0,237	0,090	0,139	0,325	-0,002	
X4_D_right_CA2_3	-0,025352202	0,858407419	0,03738	0,792481	0,053115	0,708427	0,066865	0,637657	0,209	0,137	0,245	0,080	-0,036	
X5_D_right_fimbria	0,077852209	0,583288959	-0,04581	0,747113	-0,15674	0,267143	-0,05501	0,698483	0,124	0,382	0,119	0,401	-0,053	
X6_D_right_subiculum	0,245570065	0,079299699	0,248188	0,07605	0,079629	0,574696	0,115335	0,415533	0,257	0,066	0,252	0,072	0,003	
X7_D_right_CA4_DG	0,008892509	0,950111162	0,04619	0,745059	0,018658	0,895547	0,075549	0,59451	0,184	0,191	0,187	0,183	-0,059	
X8_D_right_hippocampal_fissure	-0,156986992	0,266379491	-0,22539	0,10815	-0,26805	0,054698	-0,19978	0,15561	-0,145	0,304	-0,096	0,498	-0,209	
X1_Left-Hippocampus	0,143391713	0,310521103	285*	0,040814	0,272789	0,050397	0,194221	0,167685	0,188	0,183	0,166	0,338	0,122	
X2_E_left_presubiculum	0,206579832	0,141735797	0,206702	0,141495	0,078391	0,580677	0,225194	0,108469	307*	0,027	0,194	0,168	0,045	
X3_E_left_CA1	0,236976823	0,090739073	306*	0,027616	0,180394	0,200635	0,263396	0,059205	320*	0,021	0,257	0,065	0,065	
X4_E_left_CA2_3	0,17059518	0,226754323	0,222954	0,11212	0,133726	0,344595	0,140746	0,319626	0,242	0,084	0,199	0,158	-0,016	
X5_E_left_fimbria	-0,024753668	0,861717194	-0,10628	0,453316	-0,16609	0,239286	0,095442	0,500915	319*	0,021	311*	0,025	0,167	
X6_E_left_subiculum	0,252293447	0,071230931	285*	0,040374	0,130737	0,355582	0,063657	0,653915	0,164	0,247	0,140	0,323	-0,033	
X7_E_left_CA4_DG	0,158888099	0,260619679	0,192033	0,172619	0,08138	0,566288	0,110757	0,434405	0,192	0,173	0,176	0,221	0,003	
X8_E_left_hippocampal_fissure	-0,142023635	0,315208185	-0,22454	0,10953	-312*	0,024123	-0,09587	0,498989	-0,100	0,479	-0,032	0,821	-0,156	

Valores da Correlação de Spearman e o p-valor associado

APÊNDICE A – Valores da correlação SPERMANN e o P-VALOR associado -
Continuação

p-valor	Variáveis	Y8_F_rey memoria 30'		Y9_Rawlt Total		Y10_pos30minA		Y11_ReconhecimentoA		Y12_pos inter A		Y13_ralvtv		Idade	
		corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor	corr	p-valor
0,843	X12_D_rh_lateralorbitofrontal_volume	0,133	0,484	0,050	0,726	0,109	0,441	0,145	0,304	-0,096	0,499	0,048	0,735	-0,213	0,129
0,740	X13_D_rh_medialorbitofrontal_volume	-0,251	0,181	0,089	0,528	0,168	0,235	-0,209	-0,136	-0,010	0,945	-0,020	0,886	-0,065	0,649
0,729	X14_D_rh_precentral_volume	0,234	0,212	-0,041	0,773	0,018	0,899	-0,068	0,630	-0,113	0,425	-0,075	0,597	-0,303*	0,029
0,250	X10_D_rh_rostralmiddlefrontal_volume	0,352	0,056	0,065	0,649	0,090	0,524	-0,161	0,254	0,006	0,966	0,023	0,871	-0,245	0,080
0,409	X9_D_rh_superiorfrontal_volume	0,353	0,056	0,114	0,422	0,167	0,237	-0,122	0,389	0,003	0,981	0,065	0,649	-0,404**	0,003
0,686	X11_D_rh_frontalpole_volume	-0,234	0,214	0,121	0,391	0,157	0,267	-0,094	-0,506	0,155	0,272	-0,026	0,854	-0,169	0,230
0,330	X12_E_lh_lateralorbitofrontal_volume	0,176	0,352	-0,007	0,962	0,045	0,754	-0,180	0,202	-0,123	0,385	0,059	0,677	-0,252	0,072
0,312	X13_E_lh_medialorbitofrontal_volume	-0,043	0,823	0,278*	0,046	0,307*	0,027	0,041	0,774	0,379**	0,006	0,186	0,187	-0,306*	0,028
0,879	X14_E_lh_precentral_volume	0,113	0,553	0,184	0,193	0,213	0,130	0,054	0,706	0,086	0,545	0,105	0,457	-0,298*	0,032
0,783	X10_E_lh_rostralmiddlefrontal_volume	0,275	0,141	0,204	0,147	0,098	0,487	-0,010	-0,945	0,080	0,572	0,143	0,312	-0,182	0,196
0,800	X9_E_lh_superiorfrontal_volume	0,120	0,527	0,088	0,537	0,122	0,389	-0,125	0,377	0,008	0,954	0,016	0,911	-0,391**	0,004
0,327	X11_E_lh_frontalpole_volume	-0,132	0,488	0,151	0,285	0,103	0,465	-0,193	0,171	0,144	0,310	0,052	0,717	-0,324**	0,019
0,478	X1 Right-Hippocampus	0,256	0,172	0,123	0,386	0,268	0,055	-0,087	0,540	0,131	0,356	0,133	0,346	-0,395**	0,004
0,823	X2_D_right_presubiculum	0,139	0,463	0,039	0,782	0,148	0,295	-0,225	0,109	0,016	0,912	0,024	0,863	-0,460**	0,001
0,991	X3_D_right_CA1	0,021	0,914	0,325*	0,019	0,396**	0,004	0,035	0,807	0,265	0,058	0,268	0,055	-0,251	0,073
0,839	X4_D_right_CA2_3	0,186	0,325	0,046	0,745	0,192	0,173	-0,138	0,328	0,084	0,552	0,063	0,656	-0,421**	0,002
0,765	X5_D_right_fimbria	-0,066	0,728	0,061	0,667	0,134	0,343	0,119	0,401	-0,045	0,752	0,033	0,816	-0,325**	0,019
0,988	X6_D_right_subiculum	0,160	0,398	0,213	0,129	0,384**	0,005	-0,096	0,497	0,178	0,207	0,155	0,272	-0,402**	0,003
0,740	X7_D_right_CA4_DG	0,202	0,283	0,030	0,834	0,174	0,219	-0,170	0,229	0,064	0,652	0,061	0,667	-0,425**	0,002
0,236	X8_D_right_hippocampal_fissure	0,057	0,764	-0,201	0,152	-0,249	0,075	-0,092	0,516	-0,275*	0,048	-0,084	0,556	0,118	0,403
0,493	X1_Left-Hippocampus	0,201	0,288	0,196	0,164	0,369**	0,007	0,010	0,945	0,222	0,113	0,192	0,172	-0,228	0,104
0,798	X2_E_left_presubiculum	0,202	0,285	0,197	0,161	0,241	0,085	-0,168	0,233	0,076	0,594	0,206	0,143	-0,499**	0,000
0,715	X3_E_left_CA1	-0,008	0,966	0,413**	0,002	0,445**	0,001	0,110	0,436	0,398**	0,004	0,379**	0,006	-0,216	0,125
0,928	X4_E_left_CA2_3	0,131	0,491	0,220	0,117	0,334*	0,016	-0,087	0,541	0,186	0,187	0,246	0,078	-0,463**	0,001
0,344	X5_E_left_fimbria	0,178	0,448	0,069	0,628	0,090	0,523	-0,238	0,889	-0,033	0,816	0,086	0,546	-0,502**	0,000
0,853	X6_E_left_subiculum	0,152	0,423	0,197	0,162	0,312*	0,024	0,021	0,880	0,132	0,352	0,163	0,249	-0,403**	0,003
0,986	X7_E_left_CA4_DG	0,187	0,322	0,137	0,333	0,282*	0,043	-0,125	0,379	0,133	0,347	0,186	0,187	-0,420**	0,002
0,378	X8_E_left_hippocampal_fissure	-0,218	0,247	-0,146	0,303	-0,212	0,132	-0,291*	0,036	-0,187	0,185	-0,066	0,644	0,118	0,406

ANEXO A – Artigo publicado pela Revista Medicina – USP (Ribeirão Preto)

ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS RELACIONADAS AOS DÉFICITS DE
MEMÓRIA EM IDOSOS NÃO DEMENTES

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES RELATED TO MEMORY DEFICIT IN
NON-DEMENTIAL ELDERLY INDIVIDUALS

<http://revista.fmrp.usp.br/2016/vol49n6/REV3-Alteracoes-estruturais-funcionais-e-deficits-de-memoria-em-idosos-normais.pdf>

Nísea de A Corrêa¹, Maria P Foss³, Paula R B Diniz^{1,2}

¹Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, niseacorrea@hotmail.com

² Núcleo de Telessaúde, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco, paula.rejane@gmail.com

³ Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, mpfoss@gmail.com

Alterações estruturais e funcionais relacionadas aos déficits de memória em idosos não dementes

Structural and functional changes related to memory deficit in non-demential elderly individuals

Nísea de A. Corrêa¹, Maria P. Foss², Paula R. B. Diniz^{1,2}

RESUMO

Objetivo: Verificar as alterações estruturais e funcionais, evidenciadas através da imagem por ressonância magnética, relacionadas aos déficits de memória identificados em idosos normais, quando comparados a adultos jovens.

Metodologia: Procedeu-se à revisão sistemática, cujo protocolo obedeceu ao fluxograma do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA)*. Foram investigadas as bases de dados PubMed, Scopus, EBSCO, utilizando o gerenciador de referências *JabRef*, na versão 2.10, e o *Web of Science*, pelo website. Foram incluídos artigos de estudos quase experimentais, transversais, em coorte ou tipo caso-controle, publicados entre 2005 e 2014, em periódicos indexados nacionais e internacionais, cuja amostra incluísse idosos a partir de 60 anos, não dementes, submetidos à investigação de alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central, por ressonância magnética e sua associação com déficits de memória avaliados por testes neuropsicológicos.

Resultados: Quanto à técnica de imagem empregada, identificaram-se dois estudos com imagem por ressonância magnética estrutural, seis estudos com utilização de imagem por ressonância magnética funcional, e quatro estudos que empregaram ambas as técnicas. Nos 12 estudos foi identificado o emprego de 38 testes neuropsicológicos distintos, com uma média de cinco testes por estudo, com variação de um a 12 testes. Dentre os testes mais usados, estiveram o *WAIS Digit Span Backwards* (em sete estudos), o *Trail Making Test A and B* (em quatro estudos) e o *Wechsler Memory Scale* (em quatro estudos).

Conclusão: Os estudos demonstraram que no envelhecimento normal, ocorre redução do volume de substância branca para-hipocampal, do volume do hipocampo e do córtex entorrinal com redução de memória verbal, possivelmente por desmielinização das fibras; redução das vias que ligam o lobo temporal e frontal, contribuindo para a redução da memória episódica, da memória de trabalho e da fluência verbal; redução da supressão de informações irrelevantes, o que contribui para menor registro de informação; alterações das áreas frontal e parietal que comprometem a memória de reconhecimento; modificações na atividade e na conectividade do *default mode network*; reorganização das funções cognitivas, bem como alentecimento de resposta por provável redução de ativação do córtex pré-frontal.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central. Alterações Estruturais. Alterações Funcionais. Déficit de Memória. Idosos não dementes. Envelhecimento. Imagem por Ressonância Magnética.

1. Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco.
2. Doutora em Neurociências. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
3. Doutora em Ciências Médicas. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Correspondência
Nísea de Azevedo Corrêa
Universidade Federal de Pernambuco. Colégio de Aplicação.
Av. Professor Moraes Rêgo, n. 1235. Cidade Universitária.
CEP 50670-901 - Recife - Pernambuco, Brasil.

Recebido em 06/11/2015
Aprovado em 03/05/2016

ABSTRACT

Objective: Based on Magnetic Resonance Imaging (MRI), verify the structural and functional changes related to memory deficits in non-demented elderly individuals in comparison with young adults.

Methodology: Proceeded a systematic review based on Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) fluxogram. The search was done on PubMed, Scopus and EBSCO databases using JabRef 2.10, and Web of Science. It was included in the analysis quasi-experimental, cross-sectional, cohort and case-control studies published between 2005 and 2014 in national and international indexed periodicals that had as sample: non-demented individuals older than 60 years old, who were submitted to MRI investigation of their for any brain structural and functional changes associated with memory deficits, identified in neuropsychological tests.

Results: About the imaging technique, we reviewed studies that used structural MRIs (two articles), functional MRIs (six articles), both techniques (four articles). In the 12 studies, 38 distinct neuropsychological tests were used, an average of five different tests for each study (variation of 1-12). The most used tests were WAIS Digit Span Backwards (seven articles), Trail Making Test A and B (four articles) and Wechsler Memory Scale (four articles).

Conclusion: The review showed that in normal aging the parahippocampal white substance, the hippocampus volume and entorhinal cortex slightly shrink, causing verbal memory reduction, possibly due to fiber demyelination; reduced connections between temporal and frontal lobes contributing to an impairment of episodic, working memory and verbal fluency; reduction suppression of irrelevant information, affecting the register of information; changes on frontal and parietal areas, compromising recognition memory; modifications in activity and connectivity of the default mode network; reorganization of cognitive functions and also a slower response, probably due to reduction of pre-frontal cortex activation.

Keywords: Central Nervous System. Structural Changes. Functional Changes. Memory deficits. Aging. Normal Aging. Magnetic Resonance Imaging.

Introdução

Dentre os maiores avanços da humanidade no último século está o aumento de vida populacional, fruto de melhorias nos setores social, econômico e de saúde. Como consequência, pessoas com 65 anos ou mais de idade passarão a compor um percentual cada vez maior da população mundial.¹

Nos países em desenvolvimento, a população de idosos aumentou de 108 milhões, em 1950, para 554 milhões, em 2013, correspondendo a um aumento de cinco vezes. Essa velocidade de crescimento é menor nos países desenvolvidos, embora ainda seja alta, pois variou de 94 milhões para 287 milhões, no mesmo período. Essas estatísticas indicam que em 2050, 80% da população idosa do mundo viverão em regiões em desenvolvimento.²

O envelhecimento tem profundas consequências sociais, econômicas e políticas, sendo necessária a construção de um sistema que possa assegurar a qualidade de vida das pessoas nessa fase. Um dos principais problemas de saúde que compromete as atividades de vida diária e a participa-

ção social dos idosos é o comprometimento cognitivo.²

Apesar das pesquisas em neurociências frequentemente investigarem o declínio intelectual e a demência relacionados ao envelhecimento, a redução cognitiva normal de idosos, ou envelhecimento cognitivo, também merece atenção, por ser pervasivo e poder comprometer gravemente a vida produtiva.³ Funções como atenção, processamento de informação, função executiva, visualização espacial, assim como memória de trabalho, registro e recordação de memória episódica podem estar reduzidos por modificações em regiões cerebrais, por alterações na integração de atividades de diferentes regiões cerebrais,⁴ ao passo que as habilidades verbais e o reconhecimento de palavras habitualmente são mantidos intactos no envelhecimento.⁵

O estudo das alterações da memória em idosos é importante uma vez que estas contribuem para um maior ou menor desempenho das atividades de vida diária, bem como nas relações sociais e de trabalho. Dessa forma, detalhar os fenômenos que ocorrem na memória, devido ao envelhecimento

cognitivo em idosos não dementes, pode contribuir para uma avaliação mais acurada de sua saúde, para o reconhecimento de perdas cognitivas não atribuíveis ao envelhecimento normal e, quando necessário, para a instituição precoce de medidas preventivas para retardar as perdas.⁴

A captação de imagens por técnicas de neuroimagem funcional, como tomografia por emissão de pósitrons, ressonância magnética e eletroencefalografia, permitiram grandes avanços, pela possibilidade de realizar estudos de seguimento em intervalos curtos, localizar regiões alteradas com mais precisão e associar as modificações funcionais com alterações estruturais, como de volume.³ Esses estudos são relevantes para que se determine um conceito mais abrangente de envelhecimento cognitivo normal.⁵

Frequentemente os estudos empregando técnicas de neuroimagem funcional incluem idosos com demência de Alzheimer ou risco aumentado para essa enfermidade. Todavia, em face do envelhecimento populacional, a avaliação das funções cognitivas de idosos não dementes será tão importante quanto a de idosos com alguma doença, mas esses estudos são em menor número e as evidências ainda escassas.⁵

Este artigo é uma revisão sistemática com o objetivo de verificar as alterações estruturais e funcionais, evidenciadas através da ressonância magnética, relacionadas aos déficits de memória identificados em idosos normais, quando comparados a adultos jovens.

Métodos

Procedeu-se à revisão sistemática da literatura científica cujo protocolo obedeceu ao fluxograma do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA).⁶ Considerou-se revisão sistemática uma pesquisa para confrontar as evidências relevantes que obedeciam aos critérios pré-fixados de elegibilidade para responder ao objetivo deste artigo, com minimização de vieses de identificação, seleção, síntese e resumo dos estudos.⁶

Foram investigadas as bases de dados PubMed, Scopus, EBSCO, utilizando o gerenciador de referências *JabRef*, na versão 2.10, e o *Web of*

Science, pelo website. Foram incluídos artigos de estudos transversais, em coorte ou tipo caso-controle, publicados entre 2005 e 2014, em periódicos indexados nacionais e internacionais, cuja amostra incluísse idosos com idade a partir de 60 anos, não dementes, submetidos à investigação de alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central por ressonância magnética e sua associação com déficits de memória avaliados por testes neuropsicológicos. Os dados foram obtidos de artigos onde constaram simultaneamente os seguintes descritores: <Sistema Nervoso Central>, <alterações funcionais>, <disfunções funcionais>, <alterações estruturais>, <disfunções estruturais>, <deficits de memória>, <idosos normais>, <envelhecimento>, <imagem por ressonância magnética>. <brain>, <functional changes>, <functional dysfunctions>, <structural changes>, <structural dysfunctions>, <memory deficits>, <aged>, <normal aging>, <magnetic resonance imaging>. Admitiram-se como critérios de exclusão: estar indisponível o texto completo do artigo; o texto estar redigido em outro idioma que não português, inglês ou espanhol; ser revisão sistemática ou editorial; haver incompletudes na descrição da metodologia do estudo; serem incluídos idosos com demência de qualquer etiologia, depressão, epilepsia, esclerose múltipla, distúrbios do sono, afasia ou doença cardiovascular. Foram excluídos também abordagem de outros assuntos (tarefas sociais), bem como em outras populações (jovens e crianças).

Os resumos dos artigos foram recebidos individualmente por dois investigadores, que os criticaram e, posteriormente, definiram, por consenso, pela sua inclusão ou exclusão. Na etapa seguinte, foram obtidos os artigos completos dos resumos selecionados, para que fosse submetidos à crítica pelos dois investigadores e, novamente, os artigos foram selecionados por consenso. Na Figura 1 (em anexo), observam-se os quantitativos de artigos identificados e selecionados em cada etapa dessa revisão sistemática.

Resultados

Ao final, foram incluídos 12 artigos, cuja distribuição por base de dados e ano de publicação está exposta na Tabela 1.

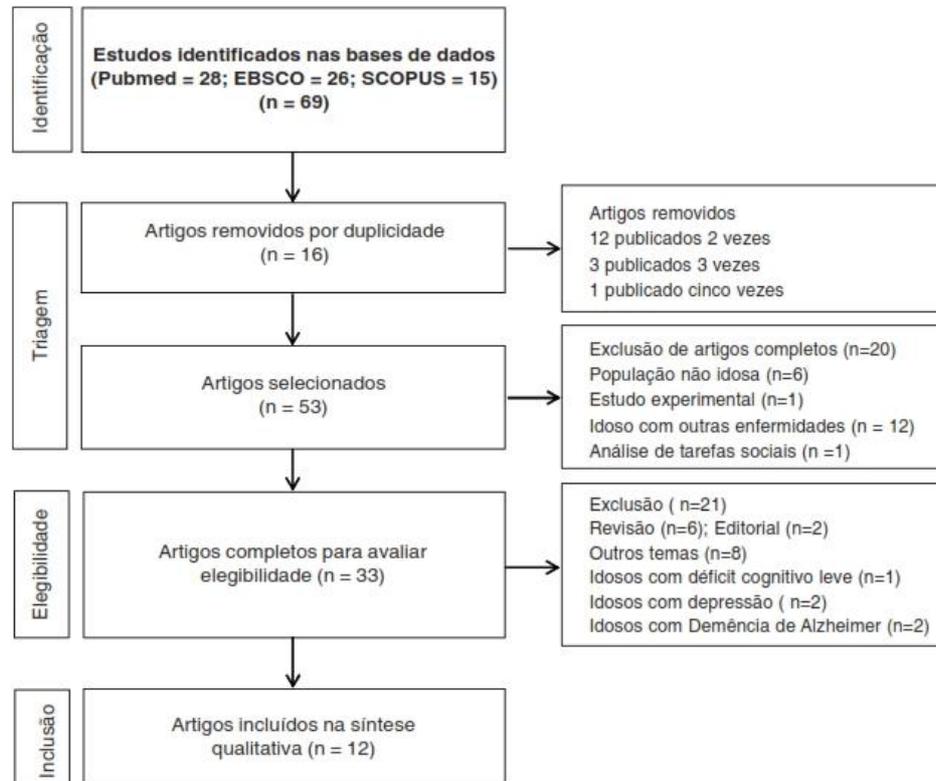


Figura 1 : Fluxograma das etapas da revisão sistemática e seus respectivos resultados

Tabela 1: Distribuição dos artigos selecionados segundo base de dados e ano de publicação

Anos	PubMed	Scopus	EBSCO	Total n (%)
2005	-	1	-	1 (8,3)
2006	-	-	1	1 (8,3)
2007	-	-	1	1 (8,3)
2008	1	-	1	2 (16,7)
2010	2	1	1	4 (33,4)
2011	-	1	0	1 (8,3)
2012	-	-	2	2 (16,7)
2013	0	0	0	0 (0,0)
2014	0	0	0	0 (0,0)
Total	3	3	6	12 (100,0)

Quanto à técnica de imagem empregada, identificaram-se dois estudos com imagem por ressonância magnética estrutural,^{7,8} seis estudos com utilização de imagem por ressonância magnética funcional,^{3,9-13} e quatro estudos que empregaram ambas as técnicas.^{4,14,15,16}

Nos 12 estudos foi identificado o emprego de 38 testes neuropsicológicos distintos, com uma média de cinco testes por estudo, com variação de um a 12 testes. Dentre os testes mais usados, estiveram o *WAIS Digit Span Backwards* (em sete estudos), o *Trail Making Test A and B* (em quatro estudos) e o *Wechsler Memory Scale* (em quatro estudos).

As áreas cerebrais investigadas com mais frequência foram córtex pré-frontal,^{3,10,13,15,16} córtex frontal¹⁵ e lobo parietal.^{4,9,10,11,12} Houve predomínio também de investigação dos giros temporal,^{4,9,10} frontal^{4,8,9} e cíngulo posterior.^{4,9,11}

Em relação ao tipo de memória analisada por imagem por ressonância magnética e testes neuropsicológicos, foram identificadas três pesquisas sobre memória episódica,^{8,14,16} duas pesquisas sobre memória de reconhecimento,^{11,13} dois estudos sobre memória verbal,^{7,9} quatro estudos sobre memória de trabalho,^{3,4,10,15} e um estudo sobre conectividade.¹²

Ressonância magnética estrutural

Utilizando a técnica de tomografia por ressonância magnética estrutural, foram identificados dois estudos,^{7,8} conforme tabela 2.

O estudo de Stoub *et al.*⁷ teve por objetivo analisar a modificação do volume de substância branca da região para-hipocampal, que inclui a via perfurante, e do córtex entorrinal, por serem importantes para a memória episódica e de eventos. Foram recrutados 51 idosos, com idade entre 65 e 89 anos, sem distúrbio cognitivo, confirmado por seguimento durante três a 12 anos, com pontuação maior que 27 no Mini Exame do Estado Mental, e 40 jovens, com idade entre 22 e 36 anos. Todos os participantes foram submetidos ao teste de memória episódica, o qual possibilita diferenciar distúrbios aparentes de distúrbios genuínos de memória, por controlar uso inadequado da atenção e das estratégias de aquisição de informação. Da análise de imagens, adquiridas em tomógrafo de 1,5 Tesla, foi constatada redução do volume de substância bran-

ca para-hipocampal relacionada à via perfurante no envelhecimento normal, assim como redução da memória verbal tardia associada à perda de volume em hipocampo e córtex entorrinal esquerdo.

O estudo de Lockhart *et al.*⁸ teve por objetivo examinar associações entre injúria e integridade de substância branca e desempenho de memória episódica de idosos cognitivamente normais. Foram analisadas imagens captadas em aparelho de 1,5 Tesla, de tensor de difusão e de tractografia, de idosos normais, cognitivamente normais, com volume de hiperintensidade de substância branca alto (grupo 1, com 15 idosos – de 66 a 89 anos) e baixo (grupo 2, com 13 idosos – de 66 a 84 anos) e de jovens (de 19 a 29 anos). Os participantes visualizaram 40 imagens de objetos do cotidiano, metade na cor vermelha e metade na cor verde, apresentadas em tela de computador. Em seguida, foi solicitado a eles que associassem o objeto à cor em que foi apresentado, constituindo uma estratégia de associação verbal. Também foram submetidos a Teste de fluência (*Category Fluency*) e de memória de trabalho (*Digit Span Forward and Backward*). Os autores⁸ comprovaram, por tractografia, que a integridade da memória episódica depende da integridade dos fascículos uncinado, inferior lateral e das projeções para o tálamo, bem como das projeções do giro frontal superior para o frontal médio e para o giro cíngulo dorsal.

Ressonância magnética funcional

Seis estudos, publicados entre 2005 e 2011, com utilização de imagem por ressonância magnética funcional^{3,9-13} foram incluídos nesta revisão, conforme a tabela 3.

O estudo de Gazzaley *et al.*³ buscou comprovar a teoria do *top-down regulation*, mecanismo no qual nós aumentamos a atividade neural associada com a informação relevante, ao mesmo tempo em que suprimimos a atividade neural para a informação irrelevante, tendo pois como premissa, que todo o processo cognitivo depende de uma rede neural interligando áreas cerebrais, e a interferência da idade neste processo, analisando a modulação registro-supressão no processo de memória de trabalho para investigar os mecanismos neurais associados ao envelhecimento.³ Dezesesseis idosos normais, com idade entre 60 e 77 anos, foram comparados a 17 jovens, com idade entre 19 e 30 anos.

Tabela 2: Distribuição dos artigos incluídos na revisão que empregaram imagem por ressonância magnética estrutural

Autor	Objetivo	Grupo	Idade(anos)	Critério de seleção	Critério de Exclusão	Teste/tarefa	Resultado
Stoub et al. ⁷	Analisar a modificação do volume de substância branca da região para-hipocampal, que inclui a via perfurante, e do córtex entorrinal	a) 51 idosos b) 40 jovens	a) 65 a 89 b) 22 a 36	Idosos normais, que não têm distúrbio cognitivo num período de seguimento de 3 a 12 anos, e pontuação > 27 pontos no Mini Exame do Estado Mental	Condições psiquiátricas, neurológicas, sistêmicas ou história de epilepsia de lobo temporal, que podem afetar o lobo temporal mesial	Teste de memória episódica de Buschke	Redução do volume de substância branca para-hipocampal relacionada à via perfurante no envelhecimento normal, assim como redução da memória verbal tardia associada à perda de volume em hipocampo e córtex entorrinal esquerdo
Lockhart et al. ⁸	Examinar associações entre injúria e integridade de substância branca e desempenho de memória episódica	a) Grupo 1: 15 idosos com alto volume de hiperintensidade de substância branca b) Grupo 2: 13 idosos com baixo volume de hiperintensidade de substância branca c) Grupo 3: 15 adultos jovens	a) Grupo 1: 66 a 89 b) Grupo 2: 66 a 84 c) Grupo 3: 19 a 29	Idosos normais, cognitivamente normais	Presença de AVC silencioso; não adesão aos testes de memória e recordação; presença de artefatos na imagem por ressonância magnética, impossibilitando relacionar com testes de memória; diagnóstico de demência e perda cognitiva leve; doenças clínicas relevantes; história de AVC cortical; e uso de medicação que pode comprometer a cognição	Visualização de 40 imagens de objetos do cotidiano, metade na cor vermelha e metade na cor verde, apresentados em tela de computador. Em seguida, foi solicitado aos participantes, que associassem o objeto à cor em que foi apresentado; Category Fluency e Digit Span Forward and Backward	A integridade da memória episódica depende da integridade dos fascículos uncinado, inferior lateral e das projeções para o tálamo; bem como das projeções do giro frontal superior para o frontal médio e para o giro cingulado dorsal

Todos foram submetidos a três tarefas elicitadas pela visão de cartões contendo fotos de faces e lugares. A primeira tarefa consistia em observar os cartões por 0,8s, memorizando as faces e ignorando as cenas. Decorridos 9 s, eram solicitados a reconhecer faces, pressionando um botão, enquanto eram captadas as imagens de ressonância magnética funcional. Na segunda tarefa, eram apresentadas novas imagens e os sujeitos da pesquisa deviam memorizar lugares e ignorar as faces, para que fossem reconhecidos, decorridos 9 s. Na terceira tarefa, não recebiam instrução durante a apresentação de fotos de pessoas e lugares, mas após 9 s, eram solicitados a reconhecer algumas fotos. Os autores³ identificaram que os idosos tinham maior atividade cerebral durante a tarefa de seleção de cenas, mas tinham uma redução da supressão de informações irrelevantes.

O estudo de Duarte *et al.*¹¹ admitiu o modelo do processo dual de memória de reconhecimento, segundo o qual estímulos podem ser reconhecidos pela recordação de contexto relacionados a eles (habitualmente referidos como lembrança) ou pela familiaridade do estímulo, dissociada de lembrança contextual (referida como conhecimento).¹¹ A avaliação dos processos de recordação e familiaridade pode ser realizada de forma subjetiva por meio de relato de experiências, ou objetiva, por meio de execução de tarefas num contexto experimental de testes neuropsicológicos. Essas avaliações têm demonstrado variabilidade de lembrança e familiaridade relacionada à idade, indicando que alguns idosos podem manter a lembrança intacta (classificados como idosos com alta atividade), ao passo que outros, de mesma idade, podem apresentar comprometimento (denominados idosos com baixa atividade). Os autores¹¹ objetivaram identificar atividade neural associada a processos cognitivos que contribuíam para lembranças objetivas e subjetivas em 27 idosos, com idade entre 60 e 70 anos e 17 jovens, com idade entre 18 e 30 anos. Os idosos foram separados em dois grupos segundo probabilidade de discriminação de lembrança, a saber, grupo de idosos com alto desempenho (idosos-altos) e grupo com baixo desempenho (idosos-baixos). "Idosos-altos" tinham pontuações de lembrança correspondente a no máximo um desvio-padrão da média da pontuação dos sujeitos jovens.¹¹ O experimento consistiu em apresentar fotos de objetos inseridos

em contextos espaciais e temporais, o que compôs a fase de registro, cuja resposta deveria ser "lembro", "conheço" ou "é novo". Depois de 3000s, os sujeitos eram solicitados a reconhecer o contexto espacial ou temporal em que o objeto fora exposto pela primeira vez, caracterizando a lembrança objetiva. O grupo "idosos-altos" apresentou redução da lembrança objetiva, associada a alteração na área frontal lateral, com manutenção da lembrança subjetiva, mas o grupo de "idosos-baixos" teve prejuízo da lembrança subjetiva, associada a alteração na área parietal, e prejuízo da lembrança objetiva, associada a alteração na área frontal lateral.¹¹

No estudo de Sambataro *et al.*,¹⁰ o interesse foi o processo de desativação tarefa-dependente, conceituada como uma redução da atividade encefálica durante a realização de uma tarefa experimental, comparada ao repouso ou à realização de tarefas mais simples. Essa redução reflete a ação de uma rede neural denominada *default mode network*, a qual está ativa no repouso e suprimida na realização de atividades, mas pode ser suprimida por pensamentos independentes de estímulo e pela divagação. Partindo das evidências oferecidas por outros estudos, de que a desativação cerebral estaria relacionada ao córtex pré-frontal medial, ao córtex do cíngulo posterior, ao córtex do precuneus e ao córtex parietal inferior bilateral, e seria reduzida com o envelhecimento, os autores buscaram comprovar se idosos teriam redução de desativação cerebral e conectividade alterada em *default mode network* comparados a jovens, assim como se a carga da tarefa poderia manter relação com a desativação, de forma que a avaliação das áreas cerebrais envolvidas poderia prever diferenças de desempenho. Para tanto, foram recrutados 28 idosos, com idade ($64,2 \pm 8,3$), dextromanos, com mais de dois anos de escolaridade, para serem comparados a 29 jovens, com idade ($27,5 \pm 5,1$), também dextromanos e com tempo de escolaridade semelhante. Aos participantes eram apresentados números de um a quatro, numa sequência aleatória, dispostos nos cantos de caixas com formato de diamante, alternados com condições da memória de trabalho, que consistiam em lembrar de um estímulo anterior (1-back) ou dois estímulos anteriores (2-back). Quando solicitados apenas a identificar os números que estavam vendo, a tarefa era denominada zero-retorno (0-back). Eram coletados

Tabela 3: Distribuição dos artigos incluídos na revisão que empregaram imagem por ressonância magnética funcional

Autor	Objetivo	Grupo	Idade(anos)	Critério de seleção	Critério de Exclusão	Teste/tarefa	Resultado
Gazzaley et al. ³	Analisar a modulação do registro-supressão no processo de memória de trabalho para investigar mecanismos neurais associados ao envelhecimento	a) 16 idosos b) 17 jovens	a) 60 a 77 b) 19 a 30	Serem normais		Tarefas de memória de trabalho seletiva (lembrança de faces e esquecimento de cenas, lembrança de cenas e esquecimentos de faces e observação passiva de cenas e faces)	Idosos tinham maior atividade cerebral durante a tarefa de seleção de cenas, mas tinham uma redução da supressão de informações irrelevantes
Duarte et al. ¹¹	Identificar atividade neural associada a processos cognitivos que contribuíam para lembranças objetivas e subjetivas	a) 27 idosos b) 17 jovens	a) 60 a 70 b) 18 a 30	Dextromanos, fluentes em inglês, acuidade visual normal com ou sem correção, ausência de queixa cognitiva, alteração neurológica ou psiquiátrica (incluindo depressão e epilepsia), de doença vascular (incluindo diabetes), ou uso de drogas psicoativas	Uso de medicação para ativação de sistema nervoso central, ou anti-hipertensivos, presença de sinais de acidente vascular cerebral, lesão em substância branca, hidrocefalia; Alteração em testes neuropsicológicos para memória de trabalho e de longa duração, função executiva, e habilidades visuoespaciais, indicativos de distúrbio cognitivo leve	Apresentação de fotos de objetos inseridos em contextos espaciais e temporais, cuja resposta deveria ser "lembro", "conheço" ou "é novo"	O grupo de "idosos-altos" apresentou redução da lembrança objetiva, associada à alteração na área frontal lateral, com manutenção da lembrança subjetiva, mas o grupo de "idosos-baixos" teve prejuízo da lembrança subjetiva, associada à alteração na área parietal, e prejuízo da lembrança objetiva, associada à alteração na área frontal lateral
Sambataro et al. ¹⁰	Comprovar se idosos tinham redução de desativação cerebral e conectividade alterada em <i>default mode network</i> , comparados a jovens, assim como se a carga da tarefa poderia manter relação com a desativação, de forma que a avaliação das áreas cerebrais envolvidas poderia prever diferenças de desempenho	a) 28 idosos b) 29 jovens	a) 64,2 ± 8,3 b) 27,5 ± 5,1	Dextromanos, avaliados pelo questionário de Edinburgh e acuidade visual normal	História prévia de distúrbio neurológico, psiquiátrico ou médico; uso de drogas (exceto pílulas contraceptivas e terapia de reposição hormonal); passado de trauma craniano com perda de consciência	Apresentação de dois blocos, formados por oito conjuntos, sendo quatro 0-back e alterados por quatro 1-back ou 2-back	O desempenho dos idosos era menor que o dos jovens e sofreu redução com o aumento da carga da tarefa

(continuação) Tabela 3: Distribuição dos artigos incluídos na revisão que empregaram imagem por ressonância magnética funcional

Autor	Objetivo	Grupo	Idade (anos)	Critério de seleção	Critério de exclusão	Teste/tarefa	Resultado
Olichney et al. ⁹	Investigar os circuitos neurais mediadores do efeito de repetição de palavras congruentes	17 idosos	69,7 ± 11,7	Dextromanos, cognitivamente normais, idade maior que 60 anos, nível educacional médio a alto (15,3 ± 2,4 anos), Mini Exame do Estado Mental ≥ 28 pontos	História de doença do SNC ou psiquiátrica, doença cardíaca, renal, hepática, respiratória e perda grave de audição ou visão (não corrigidas por órteses - visão deve ser maior que 20/50 e audição capaz de entender conversa coloquial)	Um conjunto de 72 ensaios foi construído, cada qual consistindo em afirmações curtas auditivas, únicas, seguidas da apresentação visual de uma palavra alvo, metade das quais era congruente e a outra metade incongruente. A tarefa consistia em identificar se a palavra era congruente com a categoria enunciada	A repetição para palavras congruentes dependeu de atividade do giro parahipocampal esquerdo, hipocampo, giro pré-frontal, lateral temporal, cíngulo e fusiforme.
Wang et al. ¹²	Investigar mudanças nas parâmetros de topologia das redes neurais funcionais de larga escala em idosos normais, durante a realização de tarefa de memória	a) 16 idosos b) 12 adultos jovens	a) 75 a 87 b) 20 a 27	Dextromanos	Presença de doenças neurológicas e psiquiátricas	Apresentação visual de tarefas perceptuais, divididas em três grupos: o primeiro consistia em identificar se as figuras tinham tamanho pequeno ou grande, e palavras, para informar se estavam escritas em letras maiúsculas ou minúsculas; o segundo grupo de tarefas era semântica e consistia em identificar se as figuras e as palavras eram de seres vivos ou não vivos; no terceiro grupo de tarefas eram apresentados conjuntos de seis figuras ou palavras, sendo quatro velhas e duas novas, para que o participante identificasse as velhas.	Havia, em idosos normais, prejuízo nas conexões de longa distância que se associavam ao decréscimo de eficiência topológica do processamento de informação em toda rede neural. O envelhecimento normal, se acompanhado de redução da centralidade nodal em diversas áreas frontais e parietais e aumento da centralidade nodal em regiões subcorticais
Rajah et al. ¹³	Testar se as modificações relacionadas à idade no contexto temporal e no espacial estão associadas a modificações neurológicas da função do córtex pré-frontal	a) 21 idosos b) 21 jovens	a) 60 a 80 b) 19 a 35	Dextromanos, bilingües, mas fluentes em inglês	Presença de pontuação menor que o ponto de corte dos testes: <i>Language and Social Background Questionnaire</i> , <i>Mini Exame do Estado Mental</i> , <i>Beck Depression Inventory</i> , <i>Geriatric Depression Scale</i> , <i>Cognitive Assessment Scale for Older Adults</i> , <i>California Verbal Learning Task</i>	Experimento de memória não verbal, cujo estímulo eram fotografias humanas de diversas idades, em preto e branco	Idosos necessitam de maior tempo de recuperação da informação que os jovens, indicando alentecimento de resposta

dados do número de respostas corretas e do tempo de reação. Cada tarefa consistia da apresentação de dois blocos, formados por oito conjuntos, sendo quatro 0-back e alternados por quatro 1-back ou 2-back.¹⁰ Os autores¹⁰ identificaram que o desempenho dos idosos era menor que o dos jovens e que sofria redução com o aumento da carga da tarefa, e atribuíram essas alterações a modificações na atividade e na conectividade *default mode network* da função cerebral.

No estudo de Olichney *et al.*,⁹ os autores partem das evidências da interferência do envelhecimento sobre o decréscimo de memória declarativa, velocidade de processamento, capacidade atencional e memória de trabalho, apesar da estabilidade relativa de memória implícita e conhecimento semântico. Tal decréscimo de memória é atribuído à redução de resposta no lobo temporal medial (giro parahipocampal, hipocampo), giro fusiforme e córtex pré-frontal inferior. Os autores⁹ objetivaram investigar os circuitos neurais mediadores do efeito de repetição de palavras congruentes, realizando pesquisa incluindo 17 idosos normais, com idade (69,7 + 11,7), com média de 15 anos de educação formal. Um conjunto de 72 ensaios foi construído, cada qual consistindo em afirmações curtas auditivas, únicas, seguidas da apresentação visual de uma palavra alvo, metade das quais era congruente e a outra metade incongruente. A tarefa consistia em identificar se a palavra era congruente com a categoria enunciada. Os autores⁹ identificaram que a repetição para palavras congruentes dependeu de atividade do giro para-hipocampal esquerdo, hipocampo, giro pré-frontal, lateral temporal, cíngulo e fusiforme.

No estudo de Wang *et al.*,¹² a premissa motivadora foram as evidências de um declínio de memória e de outras funções cognitivas com o envelhecimento normal, atribuível a sutis desconexões anatômicas focais que promoviam redução de atividade neuronal em muitas áreas cerebrais, mais predominantes no córtex pré-frontal e nos lobos temporal medial, parietal e occipital. Para comprovar essa hipótese, os autores¹² objetivaram investigar mudanças nos padrões de topologia das redes neurais funcionais de larga escala, onde 16 idosos, com idade entre 75 e 87 anos, foram comparados a 12 adultos jovens, com idade entre 20 e 27 anos, todos dextromanos e sem doenças neurológicas ou psiquiátricas, quanto à realização de tarefas

perceptuais, após apresentação visual de figuras para identificar se tinham tamanho pequeno ou grande, e palavras, para informar se estavam escritas em letras maiúsculas ou minúsculas. Um segundo grupo de tarefas era semântica e consistia em identificar se as figuras e as palavras eram de seres vivos ou não vivos. No terceiro grupo de tarefas, eram apresentados conjuntos de seis figuras ou palavras, sendo quatro velhas e duas novas, para que o participante identificasse as velhas. Os autores¹² constataram que em idosos normais havia prejuízo nas conexões de longa distância que se associavam ao decréscimo de eficiência topológica do processamento de informação em toda a rede neural. O envelhecimento normal, se acompanhou de redução da centralidade nodal em diversas áreas frontais e parietais e aumento da centralidade nodal em regiões subcorticais.

O estudo de Rajah *et al.*¹³ partiu do mesmo pressuposto de Gazzaley *et al.*,³ ao admitir que, idosos normais comparados a jovens, mantêm a habilidade de reconhecer estímulos e eventos, mas têm redução da lembrança de detalhes temporais e espaciais de suas experiências, o que lhes compromete a qualidade de vida por dificultar atividades de vida diária, como lembrança do local em que estacionou o veículo ou se pagou uma conta bancária. Os estudos de imagem por ressonância magnética funcional têm comprovado que modificações no córtex pré-frontal parecem estar relacionadas à alteração de lembrança, mas não de reconhecimento. Esses estudos também têm sugerido que as perdas cognitivas dependentes da idade devem-se a modificações em diferentes regiões do córtex pré-frontal, estando a lembrança temporal relacionada ao córtex direito e a lembrança espacial, ao córtex esquerdo. Todavia pode-se admitir também que um retardo na lembrança pode se dever a uma compensação funcional do déficit na atividade do córtex pré-frontal direito. Para verificar essas hipóteses, os autores¹³ objetivaram testar se as modificações relacionadas à idade no contexto temporal e no espacial estavam associadas a modificações neurobiológicas da função do córtex pré-frontal. Os autores¹³ realizaram estudo comparando 21 idosos com idade entre 60 a 80 anos, com média de 15 anos de educação formal a 21 jovens, com idade entre 19 e 35 anos, pareados por anos de educação, sendo todos dextromanos e bilíngues, mas flu-

entes em inglês. A partir dos resultados de um teste de memória não verbal, cujo estímulo eram fotografias humanas de diversas idades, em preto e branco, os autores¹³ constataram que os idosos necessitaram de maior tempo de recuperação da informação que os jovens, indicando alentecimento de resposta.

Ressonância magnética estrutural e funcional

Foram identificados quatro estudos nos quais houve conclusões envolvendo características estruturais e funcionais, relativas a funções cognitivas em idosos,^{4,14,15,16} conforme se observa no Tabela 4.

O estudo de Nordahl *et al.*¹⁶ partiu das evidências de associação entre perdas cognitivas relacionadas ao envelhecimento e disfunção no córtex pré-frontal, para investigar possíveis mecanismos que explicassem tais modificações. Para verificar tais mecanismos, os autores¹⁶ objetivaram testar se alterações na hiperintensidade da substância branca poderiam indicar redução de função do córtex pré-frontal. Para tanto, recrutaram 15 idosos, com idade entre 66 e 86 anos, com normalidade neurológica, e com normalidade neuropsicológica comprovada, através dos testes *Wechsler Memory Scale Revised*, *Logical Memory I and II*, *Memory Assessment Scales List Learning*, *Boston Naming*, *Block Design* e *Digit Span*.

Os 15 idosos se submeteram a uma de tarefa de memória episódica, porque refletia função do córtex pré-frontal e do hipocampo: 36 pranchas – 18 vermelhas e 18 verdes, eram visualizadas pelos idosos, que deveriam lembrar as cores das pranchas, imediatamente e, uma hora após a apresentação. Os autores¹⁶ tanto constataram correlação positiva entre idade e hiperintensidade de substância branca, como comprovaram que a idade não se correlacionou com atividade de região pré-frontal, mas sua função foi sensível à hiperintensidade de substância branca global e da região dorsal. Ao analisarem as alterações funcionais, comprovaram também que a hiperintensidade regional dorsal do córtex pré-frontal estava associada a outras áreas cerebrais conectadas a esse córtex, segundo a tarefa realizada.

O estudo de Kramer *et al.*¹⁴ admite que as alterações cognitivas relacionadas ao envelhecimento dependem de fatores genéticos, endocrinológicos,

porém também de neurotransmissores, assim como interligações e volumes de áreas cerebrais. Dentre as áreas cerebrais, os autores¹⁴ sugerem que as modificações de volume hipocampal podem prever modificações longitudinais de memória e que mudanças nas funções executivas podem ser marcadores de atrofia cortical, por doença cerebrovascular. Os autores¹⁴ objetivaram determinar a relação entre cognição e mudanças na estrutura cerebral, após um seguimento de, em média, quatro anos, selecionando 50 idosos, com idade (73,9 ± 6,6) com exames clínicos sem alterações e pontuação de Mini Exame do Estado Mental igual ou maior que 25, e os submeteram aos testes *Clinical Dementia Rating Scale*, *Memory Assessment Scale*, *Initiation Perseveration Scale do Mattis Dementia Rating Scale*, *FAS Verbal Fluency*, *WAIS Digit Span Backwards*, *WMS-R Visual Memory Span Backwards*, enquanto eram captadas imagens de ressonância magnética estrutural e funcional. Após um seguimento de, em média, quatro anos, repetiram os exames e analisaram os dados pareados para determinação de modificações das medidas de hipocampo, da substância cinzenta cortical, da hiperintensidade de substância branca e de lacunas. Comprovaram que idosos normais experimentaram declínio funcional, associado a modificações na estrutura cerebral ao longo do tempo. A redução de volume do hipocampo se associou a menores pontuações nos testes de memória, assim como o decréscimo de substância cinzenta e um aumento da hiperintensidade de substância branca a pontuações mais baixas de funções executivas.

O estudo de Damoiseaux *et al.*⁴ partiu da constatação de que o cérebro em repouso está dividido em subsistemas específicos neuroanatômicos, que servem para estabilizar os eventos registrados, preparando-nos para enfrentar o futuro. A importância dessa rede de estados de repouso é compreender a atividade intrínseca do *default mode network*, ativada no repouso (giro cingulado posterior, giro frontal médio e superior, giro temporal médio, região parietal superior) e desativada no desempenho de tarefas. O objetivo deste estudo foi investigar se o envelhecimento normal afeta a atividade intrínseca cerebral (conectividade funcional do cérebro) e, em caso positivo, se está relacionada com o declínio da função cognitiva. Para essa análise, recrutaram 22 idosos com idade

Tabela 4: Distribuição dos artigos incluídos na revisão que empregaram imagem por ressonância magnética funcional e estrutural

Autor	Objetivo	Grupo	Idade (anos)	Critério de seleção	Crítério de Exclução	Teste/tarefa	Resultado
Nordahl et al. ¹⁶	Testar se alterações na hiperintensidade da substância branca poderiam indicar redução da função do córtex pré-frontal	15 idosos	66 a 86	Normalidade neurológica e neuropsicológica avaliada por testes neuropsicológicos	História de acidente vascular cerebral, doenças neurológicas, depressão clínica, redução de acuidade visual grave e contraindicação para IRM	Tarefa de memória episódica: 36 pranchas - 18 vermelhas e 18 verdes, eram visualizadas pelos idosos, que deveriam relembrar as cores das pranchas, imediatamente e uma hora após apresentação;	Há correlação positiva entre idade e hiperintensidade de substância branca. A idade não se correlacionou com atividade de região pré-frontal, mas sua função foi sensível à hiperintensidade de substância branca global e da região dorsal. A hiperintensidade regional dorsal do córtex pré-frontal estava associada a outras áreas cerebrais conectadas a esse córtex, segundo a tarefa realizada
Kramer et al. ¹⁴	Determinar a relação entre cognição e mudanças na estrutura cerebral, após um seguimento de, em média, quatro anos	50 idosos	73,9 ± 6,6	Exames clínicos sem alterações e pontuação do Mini Exame do Estado Mental ≥ 25 pontos		Clinical Dementia Rating Scale, Memory Assessment Scale, Initiation Perseveration Scale do Mattis Dementia Rating Scale, FAS Verbal Fluency, WAIS Digit Span Backwards, WMS-R Visual Memory Span Backwards	Os idosos experimentaram declínio funcional, associado a modificações na estrutura cerebral ao longo do tempo. A redução de volume do hipocampo se associou a menores pontuações nos testes de memória, assim como o decréscimo de substância cinzenta e um aumento da hiperintensidade de substância branca a pontuações mais baixas de funções executivas

(continuação) Tabela 4: Distribuição dos artigos incluídos na revisão que empregaram imagem por ressonância magnética funcional e estrutural

Autor	Objetivo	Grupo	Idade (anos)	Critério de seleção	Critério de Exclusão	Teste/tarefa	Resultado
Damoiseaux et al. ⁴	Investigar se o envelhecimento normal afeta a atividade intrínseca cerebral (conectividade funcional do cérebro)	1a) 22 idosos b) 10 jovens	a) 70,7 ± 6,0 b) 22,8 ± 2,3	Normalidade		New Adult Reading Test, Digit-Span, WAIS Symbol Substitution/Recoding, Trail Making Test A, Stroop (palavras e cores), Teste de 15 palavras, Teste de Associação Visual, Wisconsin, Teste de Fluência, Figura Complexa de Rey	No envelhecimento, ocorreu redução de volume de substância cinzenta em lobo occipital, cíngulo anterior e posterior, precuneus, insula e sulco central (redução da atividade do default mode network)
Schulze et al. ¹⁵	Examinar os volumes estruturais de substância branca e de substância cinzenta, bem como a ativação cortical, durante o desempenho da memória de trabalho	a) 25 idosos b) 25 jovens adultos	a) 65,9 ± 2,38 b) 26,0 ± 2,04	Dextromano; ausência de deficiência auditiva, motora ou visual (exceto corrigível com lentes); ser inglês nato; ausência de distúrbio neurológico, psiquiátrico, e de uso, abuso ou dependência de substâncias psicoativas	Uso de medicação para hipertensão, dislipidemia, ou história de doença cardíaca	Teste de memória de trabalho denominado N-back. Apresenta uma série de 20 letras por 25 e 500ms de fixação. Apresenta uma letra e pergunta se ela coincide com a sequência anterior, a segunda anterior, a terceira anterior ou a quarta anterior (denominadas 1 black, 2 black, 3 black ou 4 black). Se não coincidir com nenhuma dessas opções, a resposta é 0-black	Os idosos apresentaram menor volume e menor integridade de substância branca total e pré-frontal que os jovens. Tinham também, maior ativação das regiões pré-frontal, ventrolateral e dorsal esquerda que os jovens.

(70,7 ± 6,0), que foram comparados a 10 jovens, com idade (22,8 ± 2,3). Submeteram todos, ao longo da coorte, a escala de depressão geriátrica e versão alemã do *New Adult Reading Test*, *Digit Span*, *WAIS Symbol Substitution/Recoding*, *Trail Making Test A*, *Stroop* (palavras e cores), Teste de 15 palavras, Teste de Associação Visual, Wisconsin, Teste de Fluência, cópia e organização com a Figura Completa de Rey. Constataram que no envelhecimento, temporalmente, ocorre redução de volume de substância cinzenta em lobo occipital, cíngulo anterior e posterior, precuneus, ínsula e sulco central, com consequente redução da atividade do *default mode network*.

O estudo de Schulze *et al.*¹⁵ buscou examinar os volumes estruturais de substância branca e de substância cinzenta, bem como a ativação cortical, durante o desempenho da memória de trabalho, com base em evidências de que perdas de volume cerebral se acompanham de redução de funções cognitivas. Foram comparados 25 idosos, com idade (65,9 ± 2,38) a 25 jovens adultos, com idade (26,0 ± 2,04). Todos os participantes eram dextromanos e não tinham história de alteração neurológica, psiquiátrica ou de drogadição, bem como não faziam uso de medicação para hipertensão arterial, dislipidemia e doença cardíaca. Durante a realização dos exames de imagem, os participantes foram submetidos ao teste de memória de trabalho, denominado *N-black*. A cada 2s era apresentada uma série de 20 letras, seguida de 500 ms de fixação. Em ordem aleatória, os participantes eram solicitados a responder se a letra apresentada coincidia com a primeira letra anterior, a segunda anterior, a terceira anterior ou a quarta anterior (denominadas respectivamente de 1-black, 2-black, 3-black ou 4-black), ou utilizando o código 0-black, quando não houvesse correspondência com a letra solicitada. Os autores¹⁵ constataram que os idosos apresentaram menor volume e menor integridade de substância branca total e pré-frontal que os jovens. Tinham também maior ativação das regiões pré-frontal, ventral esquerda e dorsal esquerda que os jovens.

Discussão

O objetivo desta revisão foi fazer um levantamento da literatura para apresentar as principais alterações estruturais e funcionais do cérebro, re-

lacionadas aos déficits de memória em idosos normais e detectáveis através da ressonância magnética.

Após a análise dos estudos, verifica-se que há um consenso sobre a existência de alterações estruturais e funcionais em idosos normais e estas parecem estar relacionadas a déficits de memória. A grande maioria dos estudos buscou discutir e fundamentar importantes teorias relacionadas ao funcionamento cerebral: a teoria da *top-down regulation*, o *default mode network*, a hipótese do envelhecimento frontal e a teoria do processo dual. As áreas cerebrais aparentemente mais afetadas estão localizadas no lobo frontal, lobo temporal e lobo parietal.

Os estudos com imagem por ressonância magnética para análise estrutural investigaram a interferência das alterações de substância branca sobre a memória, incluindo córtex e também tratos. Resumidamente, estes estudos comprovaram que o envelhecimento cerebral pode se acompanhar de alterações silentes de substância branca⁷ e dos tratos,⁸ reduzindo a comunicação entre áreas cerebrais importantes para memória episódica, fluência e memória de trabalho. As conexões mais relevantes estiveram na comunicação entre córtex frontal, temporal e parietal. Estes achados apontam para uma localização anatômica da memória e para a importância das conexões entre áreas cerebrais, em que pode haver redução de vias aferentes e eferentes associada à desmielinização decorrente do envelhecimento⁷.

Nos estudos onde foi empregada a ressonância magnética funcional, os achados enriqueceram os estudos estruturais, ao determinarem que o comprometimento de substância branca interfere na *top-down modulation*, reduzindo a supressão de informações irrelevantes e, consequentemente, aumentando a interferência sobre o registro de informações sensoriais novas. Significa dizer que o déficit de atenção dos idosos se deve mais à redução da capacidade de supressão de informações irrelevantes, atribuíveis à perda de substância branca, do que da capacidade de registro de memória. Todavia, estas perdas podem ocorrer em idades e intensidades distintas. Isto indica uma variabilidade do envelhecimento cerebral, com comprometimento da substância branca cortical e dos tratos responsáveis pela conexão entre áreas cerebrais, principalmente do córtex pré-frontal e parietal.³

Pode-se também aventar a hipótese de que o comprometimento de substância branca dos córtex frontal e parietal pode alentecer, em graus variados, o processamento de memória de reconhecimento subjetivo e objetivo, do que deriva a importância de avaliar idosos para identificação precoce de seus prejuízos de memória.¹¹

Os estudos^{4,14,15} com associação de análise estrutural e análise funcional buscaram investigar relações entre acometimento cerebrovascular (marcado pela hiperintensidade de sinal em substância branca) e alterações de volume (de substância branca ou cinzenta), e deficiência em funções cognitivas, fosse no *default mode network* de funcionamento cerebral, fosse durante a realização de tarefas cognitivas. Por meio da identificação de redução de volume de substância cinzenta e de aumento da hiperintensidade de sinal em substância branca, em conjunto, os estudos permitiram comprovar esses fenômenos no envelhecimento normal, assim como um processo de compensação correspondente ao recrutamento de maior número de áreas cerebrais para realização de funções cognitivas, quando comparados a jovens.

O aprimoramento dos métodos de imagem tem permitido maior detalhamento nos estudos de cognição em nível de localização das áreas cerebrais segundo funções cognitivas. Essa precisão exigiu maior rigor metodológico, como observado em todos os estudos desta revisão. Além dos fatores de risco para comprometimento cognitivo, relacionados a enfermidades ou agravos, estiveram o controle do número de anos de estudo, a destreza manual, bem como a adequação da comunicação às necessidades linguísticas do paciente.

Este trabalho apresenta algumas limitações, tais como: emprego de três bases de dados, o que pode ter restringido a localização de outros artigos; grande variedade de testes utilizados na avaliação neuropsicológica; e verificação em uma única modalidade de imageamento.

Apesar das limitações apontadas, o trabalho é importante, porque o conhecimento das alterações de memória em idosos normais pode contribuir para a identificação de novas condutas preventivas, preservando por mais tempo a qualidade de vida dos mesmos.

Por fim, sugerimos que em trabalhos futuros haja a restrição do tipo de memória a ser avaliada e a ampliação da investigação, incluindo outras modalidades de aquisição de imagens.

Conclusão

Os estudos da anatomofisiologia da memória com a utilização da ressonância magnética comprovam haver alterações estruturais e funcionais em idosos normais, principalmente na comunicação entre áreas cerebrais, as quais podem promover déficits de memória.

Eles demonstraram que no envelhecimento normal, ocorre redução do volume de substância branca para-hipocampal, do volume do hipocampo e do córtex entorrinal com redução de memória verbal, possivelmente por desmielinização das fibras; redução das vias que ligam o lobo temporal e frontal, contribuindo para a redução da memória episódica, da memória de trabalho e da fluência verbal; redução da supressão de informações irrelevantes, o que contribui para menor registro de informação; alterações das áreas frontal e parietal, que comprometem a memória de reconhecimento; modificações na atividade e na conectividade do *Default Mode Network*; reorganização das funções cognitivas, bem como alentecimento de resposta por provável redução de ativação do córtex pré-frontal.

Contribuição dos autores

Nísea de Azevedo Corrêa, levantamento dos artigos, seleção dos artigos, redação das tabelas comparativas e redação final da revisão sistemática.

Maria Paula Foss, proposição do tema da revisão sistemática, construção dos descritores, seleção dos artigos e revisão da redação final.

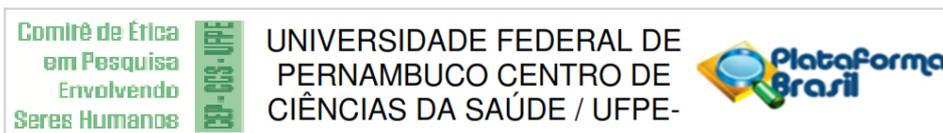
Paula Rejane Beserra Diniz, proposição do tema da revisão sistemática, construção dos descritores, seleção dos artigos e revisão da redação final.

Suporte financeiro - Não houve

Referências

- Gerland P, Raftery AE, Ševčíková H, Li N, Gu D, Spoorenberg T, et al. World population stabilization unlikely this century. *Sci Express*. 2014;387(6635):803-5.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). *World Population Ageing 2013*.
- Gazzaley A, D'Esposito M. Top-down modulation and normal aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1097:67-83.
- Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJS, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex*. 2008;18:1856-64.
- Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014;117:20-40.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1-9.
- Stoub TR, Barnes CA, Shah RC, Stebbins GT, Ferrari C, DeToledo-Morrell L. Age-related changes in the mesial temporal lobe: the parahippocampal white matter region. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1168-76.
- Lockhart SN, Mayda AB V, Roach AE, Fletcher E, Carmichael O, Maillard P, et al. Episodic memory function is associated with multiple measures of white matter integrity in cognitive aging. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:56.
- Olichney JM, Taylor JR, Hillert DG, Chan S, Salmon DP, Gatherwright J, et al. fMRI congruous word repetition effects reflect memory variability in normal elderly. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1975-90.
- Sambataro F, Murty VP, Callicott JH, Tan H-Y, Das S, Weinberger DR, et al. Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiol Aging*. 2010;31:839-52.
- Duarte A, Henson RN, Graham KS. The effects of aging on the neural correlates of subjective and objective recollection. *Cereb Cortex*. 2008;18:2169-80.
- Wang L, Li Y, Metzack P, He Y, Woodward TS. Age-related changes in topological patterns of large-scale brain functional networks during memory encoding and recognition. *Neuroimage*. 2010;50:862-72.
- Rajah MN, Languay R, Valiquette L. Age-related changes in prefrontal cortex activity are associated with behavioural deficits in both temporal and spatial context memory retrieval in older adults. *Cortex*. 2010;46:535-49.
- Kramer JH, Mungas D, Reed BR, Wetzel ME, Burnett MM, Miller BL. Longitudinal MRI and Cognitive Change in Healthy Elderly. *Neuropsychology*. 2007;21:412-8.
- Schulze ET, Geary EK, Susmaras TM, Paliga JT, Maki PM, Little DM. Anatomical correlates of age-related working memory declines. *J Aging Res*. 2011; 2011(606871):1-9.
- Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, DeCarli C, Fletcher E, Jagust WJ. White Matter Changes Compromise Prefrontal Cortex Function in Healthy Elderly Individuals. *J Cogn Neurosci*. 2006;18:418-29.

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Associação entre o desempenho da memória e os volumes do hipocampo e do lobo frontal em idosos saudáveis

Pesquisador: Nísea de Azevedo Corrêa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17199713.1.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.575.834

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda para mudança de título, sugestão proposta pela Banca Examinadora.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a correlação entre o desempenho da memória, em idosos, e os volumes do hipocampo e lobo frontal utilizando imagens de ressonância magnética e testes neuropsicológicos.

Objetivo Secundário:

Aferir os volumes da cabeça, cauda e corpo do hipocampo; Aferir os volumes de giro pré-central, giro frontal superior, giro frontal médio, giro frontal inferior do lobo frontal; Determinar a correlação entre os volumes estudados e as pontuações obtidas nos testes de reprodução visual (WMS-R), da aprendizagem auditivo-verbal de Rey e da figura complexa de Rey; Estabelecer as relações entre o volume de cada estrutura e o desempenho das memórias episódica, lógica e o limite de memória imediata, avaliadas pelos testes neuropsicológicos.

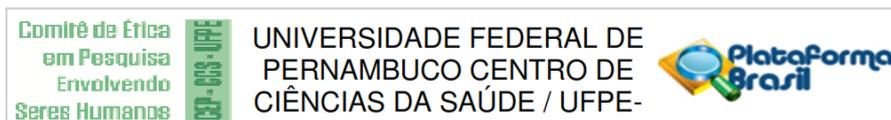
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Um possível risco atribuído a essa pesquisa é o de extravio de dados e a quebra de sigilo de identidade dos pacientes em publicações. A fim de minimizá-lo será priorizado o sigilo em relação

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 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética (Continuação)



Continuação do Parecer: 1.575.834

às informações clínicas, bem como a identificação dos participantes em todas as publicações. A atualização das informações será exclusivamente para fins científicos, estando assegurada a confidencialidade no estudo.

Benefícios:

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 crescimento ainda maior na expectativa de vida com o avanço da Medicina. Desta forma, estudo que busque entender o envelhecimento cerebral pode contribuir para uma velhice mais saudável e mais produtiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo, com base em dados secundários, coletados para a construção da tese de doutorado - Variações no envelhecimento cognitivo e cerebral em idosos saudáveis, na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo. O material de estudo será composto por dados das imagens de ressonância magnética, bem como de pontuações obtidas em testes neuropsicológicos. Para as variáveis de descrição amostral, serão empregadas distribuições de frequências absolutas e relativas, assim como média, erro padrão da média e valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas de idade, pontuações nos testes neuropsicológicos e volumes das regiões encefálicas de interesse, será utilizada a correlação de Pearson.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta: Introdução, objetivos, metodologia, cronograma, orçamento, referências, folha de rosto, carta de anuência e o curriculum lattes dos pesquisadores, de acordo com as normas.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

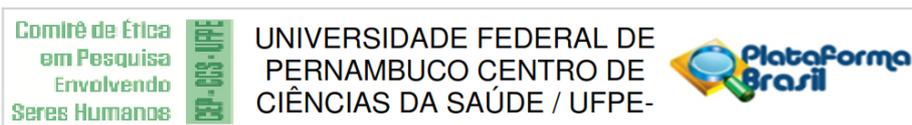
Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

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 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética (Continuação)



Continuação do Parecer: 1.575.834

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_726899 E1.pdf	06/06/2016 09:05:43		Aceito
Outros	cartadejustificativa.pdf	06/06/2016 09:05:20	Nísea de Azevedo Corrêa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DISSERTACAO_FINAL_NISEA_CORR EA.pdf	06/06/2016 09:05:05	Nísea de Azevedo Corrêa	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	05/06/2016 21:13:46	Nísea de Azevedo Corrêa	Aceito
Outros	Paula Rejane Beserra Diniz.docx	18/07/2013 22:34:11		Aceito
Outros	Nísea de Azevedo Corrêa.docx	18/07/2013 22:33:50		Aceito
Outros	termo de onfidencialidade.jpg	18/07/2013 22:33:21		Aceito
Outros	carta_anuencia_nisea2.jpg	18/07/2013 22:32:49		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorização de uso de dados 001.jpg	18/07/2013 22:32:08		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

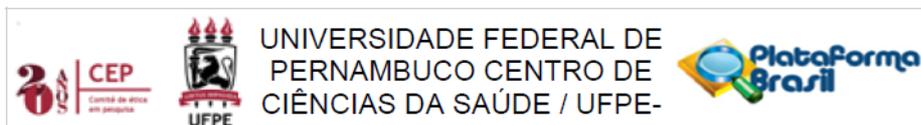
Não

RECIFE, 06 de Junho de 2016

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador)

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 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO C - Parecer do Relatório final analisado e aprovado pelo CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre o desempenho da memória e os volumes do hipocampo e do lobo frontal em idosos saudáveis

Pesquisador: Nísea de Azevedo Corrêa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17199713.1.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Final

Detalhe:

Justificativa: Estou encaminhando Relatório Final ao Comitê de Ética do Centro de Ciências da

Data do Envio: 25/07/2017

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.188.676

Apresentação da Notificação:

O pesquisador solicitou a aprovação do relatório final da pesquisa.

Objetivo da Notificação:

O pesquisador indicou a aprovação do objetivo da notificação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

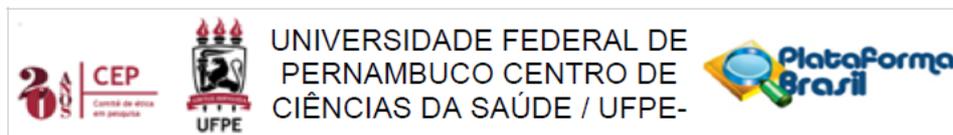
O estudo do tipo retrospectivo com bases secundários no período de 2004 a 2007. Desta forma foi usado a TCLE do estudo secundário.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

A notificação foi apresentada com o relatório e a mesma está adequada, foram indicados resultados e conclusão.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO C – Parecer do Relatório final analisado e aprovado pelo CEP (Continuação)



Continuação do Parecer: 2.188.676

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram considerados adequados.

Recomendações:

S/recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Relatório Final foi analisado e APROVADO pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Final	relatfinal.doc	25/07/2017 16:06:58	Nisea de Azevedo Corrêa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 27 de Julho de 2017

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO D – Teste Auditivo-Verbal de Rey

Teste de Palavras de Rey

Lista A	I	II	III	IV	V	I	Lista B	VI	VII
Tambor							Mesa		
Cortina							Vaqueiro		
Sino							Pássaro		
Café							Sapato		
Escola							Fogão		
Pais							Montanha		
Lua							Óculos		
Jardim							Torre		
Chapéu							Nuvem		
Fazendeiro							Barco		
Nariz							Cordeiro		
Peru							Revolver		
Cor							Lápis		
Casa							Igreja		
Rio							Peixe		
Intrusão									
Total									
%									

Reconhecimento	Sim	Não	Reconhecimento	Sim	Não
Café		X	Casa	X	
Amarelo	X		Fazendeiro		X
Cortina		X	Cor		X
Pá	X		Barbeador	X	
Ameixa	X		Galinha	X	
Certeza	X		Encanador	X	
Pais		X	Nariz		X
Face	X		Lua		X
Solettar	X		Casa		X
Regra	X		Flor	X	
Jardim		X	Criança	X	
Chapéu		X	Escola		X
Peru		X	Tambor		X
Colher	X		Sino		X
Rio		X	Boné	X	
Medidas	Certo	Rejeições corretas	Perdas	Alarme falso	
Pontuação					
%					

ANEXO E – Figura Complexa de Rey (Figura A)

