

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
DOUTORADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

RACHEL GICK FAN

**VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM
IDOSOS E SUA RELAÇÃO COM FUNCIONAMENTO COGNITIVO E
COMPORTAMENTAL**

Porto Alegre

2014

RACHEL GICK FAN

**VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM IDOSOS
E SUA RELAÇÃO COM FUNCIONAMENTO COGNITIVO E
COMPORTAMENTAL**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Rosa Franco

Co-orientadora: Prof^a Dra. Mirna Wetters Portuguese

Porto Alegre

2014

F199v Fan, Rachel Gick

Volumetria do hipocampo por ressonância magnética em idosos e sua relação com funcionamento cognitivo e comportamental / Rachel Gick Fan. Porto Alegre: PUCRS, 2014.

133 f.: il.: tab.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Rosa Franco.

Co-orientadora: Prof^ª Dra. Mirna Wetters Portuguez.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Neurociências.

1. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM). 2. VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO. 3. ENVELHECIMENTO. 4. IDOSOS. 5. FUNÇÕES EXECUTIVAS. 6. MEMÓRIA. 7. COMPORTAMENTO. 8. DEPRESSÃO. 9. ANSIEDADE. 10. ESTUDO TRANSVERSAL. I. Franco, Alexandre Rosa. II. Portuguez, Mirna Wetters. III. Título.

CDD

616.9768

CDU 616.831:612.818.2

(043.2)

Ao meu pai, Luiz Carlos Ribeiro Fan, por ter me ensinado a arte de ser um pesquisador e buscar o conhecimento científico independente das adversidades.

À minha mãe, Beatriz Duro Gick, pela força nos momentos de dúvidas e incertezas e por acreditar no meu potencial.

Aos meus irmãos, Luiz Carlos Gick Fan e Eduardo Gick Fan, pela cumplicidade na minha trajetória acadêmica.

Dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Alexandre Rosa Franco, pelo incentivo à pesquisa e pela orientação deste trabalho que está contribuindo para o meu crescimento profissional. Agradeço, ainda, pela competência profissional e pela oportunidade de realização de um sonho.

À professora Dra. Mirna Wetters Portuguez, minha co-orientadora, pela postura profissional e dedicação, e sobretudo por ser um exemplo que me espelha, propiciando meu aperfeiçoamento durante a minha trajetória pela Neuropsicologia. Minha sincera admiração.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS, pela oportunidade para desenvolver minha pesquisa em uma pós-graduação de qualidade e reconhecimento nacional.

Ao professor Dr. Mário Bernardes Wagner, por viabilizar algumas etapas deste trabalho e pelo aprendizado e ensinamentos em Estatística.

Ao professor Dr. Herberto Edson Maia, do Centro de Estudos José de Barros Falcão, pela importante participação na minha trajetória profissional, pelo seu incansável apoio e pela grande e sincera amizade.

Ao professor Dr. Bruno Mendonça Costa, do Centro de Estudos José de Barros Falcão, pela amizade e pelo incentivo no meu crescimento profissional e pessoal.

Ao meu terapeuta, Dr. Sergio Rodrigues, que tem me ajudado a caminhar com mais comprometimento e prazer.

À minha grande amiga Simone Celina Aparecida das Neves Assis, pelo fundamental apoio na realização deste trabalho, pela parceria, pelo incentivo e pelas palavras de ânimo e otimismo.

À Equipe de Neuropsicologia do Hospital São Lucas da PUCRS Adriana Guterres, Adriana Vasques, Eloisa Ferreira, Ângela Freitas e Roberta Gomes meu reconhecimento pelo apoio.

Às minhas cunhadas, Patrícia Pithan Pagnussatt e Letícia Rech, e aos meus sobrinhos, Maurício e Ana Luiza, pelo constante incentivo dado ao meu crescimento profissional, pelo carinho recebido e pelo otimismo de uma nova geração.

A todos os participantes da pesquisa e seus familiares, pela boa vontade e por disponibilizarem seu tempo durante esse processo, colaborando de forma decisiva na viabilização deste estudo, meu muito obrigada.

RESUMO

Introdução: O processo de envelhecimento saudável é acompanhado de um declínio gradual em algumas habilidades cognitivas, particularmente aquelas relacionadas ao funcionamento executivo, à memória episódica, assim como, alterações anatômicas nas estruturas neurais, como a redução do volume cerebral total. Alterações comportamentais como os sintomas de depressão e ansiedade também podem influenciar no desempenho das funções cognitivas durante o envelhecimento. Um dos grandes desafios na atualidade quando se trata da cognição no idoso é estabelecer os limites entre o normal e o patológico. Estudos recentes sobre o envelhecimento saudável demonstram que o volume do hipocampo diminui na idade adulta tardia e este fenômeno apresenta relação com o declínio cognitivo. **Objetivos:** Correlacionar a volumetria hipocampal com o desempenho do funcionamento cognitivo e comportamental em um grupo de idosos. **Pacientes e Métodos:** A amostra do estudo constou de idosos que realizaram volumetria hipocampal por Ressonância Magnética no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS. Foram selecionados, 58 participantes, com queixas de esquecimentos e com idade a partir de 60 anos, os quais foram convidados a participar do estudo. Os testes utilizados para avaliar o funcionamento cognitivo e comportamental foram: Escala de Memória Wechsler – III (WMS-III), Bateria de Avaliação Frontal (BAF), Escala de Depressão Geriátrica (GDS) e Inventário de Ansiedade de Beck (BAI). **Resultados e Conclusões:** Os resultados mostraram correlação (0,65; $P < 0,001$) entre o volume do hipocampo e o desempenho das funções executivas, bem como, com o desempenho de memória episódica (0,48; $P < 0,001$). Entretanto, o volume do hipocampo não apresentou correlação com os desfechos comportamentais (depressão e ansiedade). Houve correlação entre o volume do hipocampo, a memória episódica, e as variáveis sócio-demográficas: idade, sexo, renda e anos de educação.

Palavras-chave: Ressonância Magnética (RM), volumetria do hipocampo, envelhecimento, funções executivas, memória, comportamento, sintomas de depressão e ansiedade.

ABSTRACT

Introduction: The process of healthy aging is accompanied by a gradual decline in some cognitive abilities, particularly those related to executive functioning and episodic memory, which makes learning slower. Anatomical changes in neural structures, such as the reduction of total brain volume are observed, making it vulnerable during aging. Behavioral changes such as symptoms of depression and anxiety may also influence the performance in cognitive functions during aging. A major challenge when it comes to cognition in the elderly is to establish the boundaries between normal and pathological. Recent studies on healthy aging demonstrate that the hippocampal volume decreases in late adulthood and this phenomenon is correlated with cognitive decline. **Objectives:** Correlate the hippocampal volumetry with performance in cognitive and behavioral functioning in a group of elderly subjects. **Patients and Methods:** The study sample consisted of elderly adults that had undergone the hippocampal volumetry by Magnetic Resonance Imaging (MRI) at the Center of Diagnostic Imaging, Hospital São Lucas PUCRS. From these patients, 58 participants, with complaints of forgetfulness, aged 60 years or older were invited to take part of the study. The tests used to assess behavioral and cognitive functions were: Wechsler Memory Scale - III (WMS - III), Frontal Assessment Battery (FAB), Geriatric Depression Scale (GDS) and the Beck Anxiety Inventory (BAI). **Results and Conclusions:** The results demonstrated correlation (0.65; $P < 0.001$) between hippocampal volume and performance of executive tasks, and episodic memory (0.48; $P < 0.001$). However, the hippocampal volume was not correlated with behavioral outcomes (depression and anxiety). There was a correlation between the volume of the hippocampus, episodic memory, and the socio-demographic variables: age, gender, income and years of education.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI) hippocampus volumetry, aging, executive functions, memory, behavior, depression and anxiety symptoms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagem de volumetria do hipocampo por RM de um participante com diminuição do volume dos hipocampos	21
Figura 2: Estrutura Hipotética da Memória Declarativa	32
Figura 3: Fluxograma da participação dos pacientes	44
Figura 4: Volumetria hipocampal de idosos excluídos por atrofia hiperbólica do lóbulo frontal	46
Figura 5: Abrir as imagens pelo Software Neuroline.....	49
Figura 6: Informações do paciente no Software Neuroline.....	50
Figura 7: Imagem para ajuste de brilho e contraste do Software Neuroline	51
Figura 8: Resultado do ajuste de brilho e contraste pelo Software Neuroline	52
Figura 9: Seleção de cores das estruturas cerebrais pelo Software Neuroline	52
Figura 10: Resultado dos pixels obtidos no software Neuroline.....	53
Figura 11: Histograma representando a distribuição do volume dos hipocampos, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.....	61
Figura 12: Histograma representando a distribuição do volume do corte do encéfalo, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.....	62
Figura 13: Histograma representando a distribuição da Bateria de Avaliação Frontal, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.....	63
Figura 14: Histograma representando a Escala de Memória Wechsler III, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.....	64
Figura 15: Histograma representando a Escala de Depressão Geriátrica, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.....	65
Figura 16: Histograma representando a distribuição do Inventário de Ansiedade de Beck, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.....	66

Figura 17: Gráfico de dispersão de pontos entre o volume dos hipocampos e a Bateria de Avaliação Frontal apresentando o coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (P)	70
Figura 18: Gráfico de dispersão de pontos entre o volume dos hipocampos e a Escala de Memória de Wechsler III apresentando o coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (P).....	71
Figura 19: Gráfico de dispersão de pontos entre o volume dos hipocampos e a Escala de Depressão Geriátrica apresentando o coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (P).....	72
Figura 20: Gráfico de dispersão de pontos entre o volume dos hipocampos e o Inventário de Ansiedade de Beck apresentando o coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (P)	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Os Subtestes da Escala de Memória de Wechsler-III.....	24
Tabela 2: Memória Imediata, Memória Geral e Memória de Trabalho da Escala de Memória de Wechsler-III	24
Tabela 3: Características dos pacientes estudados.....	60
Tabela 4: Avaliação da função executiva no grupo amostral com o teste neuropsicológico BAF	67
Tabela 5: Avaliação de memória no grupo amostral com o teste neuropsicológico WMS-III	68
Tabela 6: Avaliação de sintomatologia depressiva no grupo amostral com o teste GDS	68
Tabela 7: Avaliação de sintomatologia ansiosa no grupo amostral com o teste BAI	69
Tabela 8: Coeficientes de correlação entre o volume do hipocampo e desfechos cognitivos e comportamentais (n=58)	75

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAF	Bateria de Avaliação Frontal
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCLa	Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico
CDI	Centro de Diagnóstico por Imagem
CDI-HSL- PUCRS	Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS
DA	Doença de Alzheimer
DP	Desvio-padrão
DSM-IV	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 4ª Edição
GDS	Escala de Depressão Geriátrica
hd	Hipocampo Direito
he	Hipocampo Esquerdo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
InsCer	Instituto do Cérebro
IR	<i>Inversion Recovery</i>
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro Cúbico
ms	Milissegundos
n	Tamanho da Amostra
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Nível de Significância Estatística
PET	Tomografia Por Emissão de Pósitrons
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
r	Coefficiente De Correlação De Pearson
RM	Ressonância Magnética
RMI	Imagem por Ressonância Magnética
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMV	Ressonância Magnética Volumétrica
ROI	Região de Interesse
SM	Salário Mínimo
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T	Tesla
T1	Sequência de Aquisição de RMN
TE	Tempo de Eco
TI	Tempo de Inversão
TR	Tempo de Repetição
VHCac	Volume do Hipocampo Corrigido pela Área de um Corte
VHCe	Volume do Hipocampo Corrigido pelo Encéfalo
vz	Vizinhança
WMS-III	Escala de Memória de Wechsler, 3ª edição
α	Alfa
β	Beta
μL	Microlitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1. ENVELHECIMENTO POPULACIONAL	17
2.2. NEUROIMAGEM	18
2.2.1. Ressonância Magnética Nuclear	18
2.2.2. Volumetria Hipocampal no Envelhecimento	20
2.3. NEUROPSICOLOGIA NO ENVELHECIMENTO	22
2.3.1. Avaliação Neuropsicológica no Idoso	22
2.3.2. Escala de Memória de Wechsler	22
2.3.3. Escala Frontal	25
2.3.4. Escala de Depressão	26
2.3.5. Escala de Ansiedade	27
2.3.6. Processos Cognitivos no Envelhecimento Normal	28
2.3.7. Memória	29
2.3.8. Disfunções Cognitivas: Alterações na Memória no Envelhecimento	33
2.3.8.1. <i>Comprometimento Cognitivo Leve</i>	34
2.3.8.2. <i>Demência e Doença de Alzheimer</i>	34
2.3.9. Funções Executivas	36
2.3.10. Disfunções Cognitivas: Alterações no Funcionamento Executivo no Envelhecimento	37
2.3.11. Alterações Comportamentais no envelhecimento	38
2.3.11.1. <i>Depressão no Envelhecimento</i>	38
2.3.11.2. <i>Ansiedade no Envelhecimento</i>	38
3. JUSTIFICATIVA	40
4. OBJETIVOS	41
4.1. OBJETIVO GERAL	41
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
5. SUJEITOS E MÉTODOS	42
5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	42
5.2. TAMANHO AMOSTRAL	42
5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA	42
5.3.1. Caracterização e Recrutamento da Amostra	43
5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	45

5.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	45
5.6. PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	46
5.6.1. Instrumentos	47
5.6.2. Ressonância Magnética Nuclear.....	47
5.6.3. Protocolo para a Aquisição da Ressonância Magnética Volumétrica.....	48
5.6.4. Volumetria dos Hipocampos: Aquisição IR ou Inversion Recovery Ponderada em T1 ..	48
5.6.5. Cálculo da Volumetria dos Hipocampos	48
5.6.6. Avaliação Neuropsicológica.....	54
5.6.7. Questionário de Características Sócio-Demográficas	54
5.6.8. A Escala de Memória de Wechsler – III (WMS-III).....	54
5.6.9. A Bateria de Avaliação Frontal (BAF).....	55
5.6.10. A Escala de Depressão Geriátrica (GDS).....	55
5.6.11. O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).....	55
6. ASPECTOS ÉTICOS	57
7. MÉTODO ESTATÍSTICO	58
7.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	58
8. RESULTADOS	59
8.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS	59
8.2. DISTRIBUIÇÃO DO VOLUME DOS HIPOCAMPOS E DESFECHOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS	61
8.3. DESFECHOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS	67
8.4. RELAÇÃO ENTRE O VOLUME DOS HIPOCAMPOS E DESFECHOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS	70
8.5. VOLUME DOS HIPOCAMPOS E DESFECHOS COGNITIVOS E COMPORTAMEN- TAIS ATRAVÉS DO MODELO DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA APRESENTANDO COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO AJUSTADOS (PART CORRELATION).....	74
9. DISCUSSÃO	76
10. CONCLUSÃO.....	84
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
12. ANEXOS	103

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, observa-se um significativo aumento na expectativa de vida da população mundial, bem como o crescimento populacional na faixa de idosos. No Brasil, projeta-se que, entre 1960 a 2025, o aumento da população idosa será de quinze vezes, enquanto o da população como um todo será de cinco vezes no mesmo período. Nosso país deverá passar, entre o período de 1960 a 2025, da 16ª posição para 6ª posição mundial em número absoluto de população idosa (KALACHE *et al.*, 1987; CHAIMOWICZ, 1997). Estima-se que, em 2050, o Brasil seja o país com a quinta maior população idosa do mundo, e projeta-se que a expectativa de vida seja em torno de 81 anos. O aumento de números de anos é decorrente de vários fatores: redução de taxas de fecundidade, diminuição da natalidade e da mortalidade e acréscimo da longevidade nas últimas décadas (INSTITUTO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA [IBGE], 2010).

O envelhecimento populacional brasileiro determina importantes repercussões na área social, econômica, sobre as condições de saúde e a prevalência de morbidades entre os idosos. Devido ao aumento da expectativa de vida, o conceito de envelhecimento tem sido muito debatido. A busca de uma maior longevidade com saúde e com autonomia é atualmente os valores mais desejados em nossa sociedade (LITOVIC e BRITO, 2004). O envelhecimento bem-sucedido depende em manter níveis de habilidades cognitivas que permitam a relação com o meio social (ROWE e KAHN, 1987; TERI *et al.*, 1997).

O processo de envelhecimento caracteriza-se por declínio gradual e progressivo no funcionamento dos sistemas do corpo, cardiovascular, respiratório, endócrino, imunológico, neurológico, (BLAIR, 1990). À medida que a população envelhece, são observadas alterações biológicas, e também o aumento da prevalência de doenças crônicas, sendo os processos demenciais os maiores responsáveis por esta incapacitação (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [OMS], 2005; GOTTLIE *et al.*, 2007).

Com o envelhecimento ocorrem alterações cerebrais que tornam o aprendizado mais lento e surgem dificuldades de memória, redução do número de neurônios e redução do fluxo sanguíneo cerebral (NERI, 2004). Pessoas idosas apresentam menor velocidade de processamento cognitivo, queda da função atencional, redução auditiva e visual, diminuição de reflexos, alterações do sono (GREENWOOD *et al.*, 1993), diminuição do volume dos hipocampus (KRAMER *et al.*, 2007) e mais uma gama de possíveis prejuízos. Estas alterações físicas e cognitivas correspondem às modificações estruturais relacionadas à idade, numa ampla variação da extensão na qual estas mudanças ocorrem.

No entanto, durante o envelhecimento saudável não ocorrem perdas significativas de neurônios. Há diminuição do número de sinapses, da velocidade de maturação e da plasticidade cerebral. Ocorre uma alteração na capacidade do cérebro em atender às demandas cotidianas do ambiente externo. Esta situação está relacionada com uma menor capacidade cognitiva (MUOTRI, 2003; ZHAO *et al.*, 2003).

A RM como método de investigação, oferece a possibilidade de realização de um estudo não-invasivo e sem nenhuma morbidade adicional. Permite a localização topográfica das áreas relacionadas à memória, por exemplo, o que nos permite compreender o avanço que este método pode determinar no estudo das funções corticais e no plano terapêutico das patologias do Sistema Nervoso Central (SNC), suplantando os métodos atuais (PORTUGUEZ e NUNES, 2002).

Os métodos de imagem, particularmente a RM, têm permitido bons resultados em estudos com idosos cognitivamente saudáveis, abordando a redução do volume hipocampal e sua associação com déficits cognitivos, particularmente nas tarefas de memória, (FLEISCHMAN *et al.*, 2013; ZAMBONI *et al.*, 2013; ROSANO *et al.*, 2012; YSTAD *et al.*, 2009; KRAMER *et al.*, 2007; TISSERAND *et al.*, 2000). Alterações comportamentais como os sintomas de depressão e ansiedade também podem influenciar no desempenho das funções cognitivas durante o envelhecimento (ÁVILA e DE CAMPOS BOTTINO, 2006; BUNCE *et al.*, 2012).

O envelhecimento cerebral, a avaliação neuropsicológica das funções cognitivas (funções executivas e memória), e dos aspectos comportamentais como a sintomatologia de depressão e da ansiedade, assim como a neuroimagem através da volumetria hipocampal por RM estrutural, serão correlacionados nesse estudo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

Segundo a OMS, para os países subdesenvolvidos ou em via de desenvolvimento como o Brasil, considera-se idosa pessoa com 60 anos ou mais. O envelhecimento da população brasileira tem aumentado de forma progressiva. Isto, provavelmente, advém do avanço da medicina, da melhoria das condições de saúde (saneamento básico, alimentação, desenvolvimento de fármacos), diminuição da taxa de fecundidade (IBGE, 2010) e também de redes sociais com atividades de lazer e culturais que permitem maior envolvimento dessa faixa etária na sociedade.

Os idosos, em especial os mais velhos, constituem o grupo que mais cresce da população brasileira (LIMA-COSTA *et al.*, 2003). Estas alterações demográficas representam um sinal de desenvolvimento e uma conquista para a saúde pública (GAWRYSZEWSKI, 2010).

O processo natural de envelhecimento é um fenômeno multidimensional, com aspectos multifatoriais, dinâmico e progressivo, que inclui modificações biológicas, psicológicas e sociais ao longo do tempo. A senescência compreende todas as mudanças físicas, fisiológicas e cognitivas normais que ocorrem com o passar dos anos.

No envelhecimento surge gradativamente um declínio nas funções cognitivas, que tornam o aprendizado mais lento e ocasionam dificuldades de memória. Entretanto, existem diferenças significativas entre o declínio cognitivo devido a doenças neurodegenerativas, que são mais prevalentes em idosos, e os déficits de memória que surgem em idosos cognitivamente saudáveis.

Alterações cognitivas associadas à idade não estão ligadas a lesões cerebrais evidentes ou uma perda significativa de neurônios (HOF *et al.*, 2002; HOF e MORRISON, 2004), ainda que o envelhecimento saudável possa ser acompanhado por alguma perda de elementos neuronais, incluindo mudanças na ramificação de axônios, e ou em número ou tamanho das espinas dendríticas, (FOSTER, 2002). Mais relevante é que o envelhecimento está associado a uma mudança na eficiência de transmissão do estímulo nervoso através de estruturas neurais.

Estudos recentes sugerem que os sistemas do cérebro tornam-se menos eficientes com o aumento da idade, com algum grau de desconexão entre as áreas do cérebro que normalmente funcionam em harmonia nos jovens (BISHOP *et al.*, 2010). Durante o

envelhecimento normal, os mecanismos envolvidos na plasticidade do sistema nervoso são utilizados para suporte da cognição, embora alguns desses processos possam ser afetados. Portanto, as funções cognitivas, tais como a memória, aprendizagem e função executiva, que dependem do lobo temporal medial e córtex pré-frontal são vulneráveis com o passar dos anos.

Em relação às alterações da memória em idosos, destacam-se modificações na circuitária colinérgica, diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, do número de neurônios, das sinapses, da plasticidade neuronal, afetando particularmente estruturas hipocampais (GREENWOOD *et al.*, 1993; DRACHMAN, 1997) estreitamente relacionadas com os processos de memória e aprendizado (KRAMER *et al.*, 2007).

Desta maneira, morfológica e funcionalmente, o cérebro do idoso difere do cérebro do jovem (PRESTIA *et al.*, 2011), e tais alterações configuram um envelhecimento patológico quando está presente certo grau de alargamento dos ventrículos, dos sulcos e afinamento dos giros. Geralmente, tais alterações estruturais encontram seu correspondente nas alterações cognitivas, principalmente da memória. Neste sentido, os quadros mais graves são os demenciais, particularmente à Doença de Alzheimer (DA). Desta forma, torna-se fundamental a identificação precoce de indivíduos com potencial risco de desenvolver este tipo de demência (CHARCHAT-FICHMAN *et al.*, 2005).

2.2. NEUROIMAGEM

2.2.1. Ressonância Magnética Nuclear

Na década de 50, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foi primeiramente descrita por Felix Bloch e Edward Purcell, mas foi somente em 1971 que surgiu o primeiro trabalho da aplicação da RMN para a obtenção de imagens médicas (PRINCE e LINKS, 2006).

A imagem por ressonância magnética (RMI) foi sendo aperfeiçoada e no início da década de 80 impulsionou os investigadores a transformarem esta tecnologia em um método de neuroimagem importante e sofisticado. Desta forma o desenvolvimento na tecnologia magnética tornou possível obter imagens com melhor qualidade e também o aperfeiçoamento na área de análise computacional permitiu a informação volumétrica estrutural e funcional para a medição, processamento, visualização e análise de imagens (MADIHALLY, 2010).

Com a RMN é possível obter conjuntos de dados ou imagens multidimensionais. A formação de imagens e o contraste da RMN baseiam-se no comportamento magnético dos prótons, quando submetidos a um campo magnético (OLDENDORF, 1984; LANDINI *et al.*, 2005). Permite gerar imagens seccionadas de duas dimensões (2D) com qualquer orientação, imagens volumétricas 3D e até imagens 4D das distribuições espaço-temporal. Outra vantagem da RMN está na natureza dos sinais utilizados para formar as imagens, uma vez que não necessita de partículas com radiação ionizante para gerar os sinais captados (LANDINI *et al.*, 2005).

A técnica de RMN é considerada “padrão ouro” dos exames de imagem, pois fornecem informações sobre a estrutura do cérebro em imagens de duas ou três dimensões. As imagens produzidas são de alta resolução, auxiliando na identificação de tumores, infartos, áreas de desmielinização, Doença de Alzheimer, demências e alterações morfológicas do envelhecimento normal. Desta forma, a vantagem da imagem de RMN é permitir a quantificação do volume de estruturas cerebrais específicas, utilizando uma reconstrução computadorizada tridimensional das imagens obtidas. Os contrastes padrão de imagem da RMN se baseiam nas propriedades do hidrogênio, elemento amplamente distribuído pelo corpo humano e com diferentes concentrações em diferentes tecidos (BESSON *et al.*, 1990; DE CAMPOS BOTTINO, 2000).

Portuguez e Nunes (2002) relatam algumas vantagens dessa técnica, entre elas o fato de trata-se de um exame não invasivo, não necessitando de drogas ou radiofármacos, não apresenta morbidade ao paciente, não necessita de internação hospitalar, apresenta boa resolução de imagens, pode ser repetido várias vezes. Porém, apresenta algumas limitações, como a impossibilidade de realização do exame em pacientes portadores de implantes dentários, marca-passo cardíaco e objetos metálicos intracranianos, além de necessitar da cooperação do mesmo para execução correta das tarefas solicitadas.

Diversas pesquisas comparando pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), e DA com os controles saudáveis, foi verificado que o grupo com DA apresentou uma redução significativa no volume dos hipocampos (MUNGAS *et al.*, 2002; VILLAIN *et al.*, 2008; JACK *et al.*, 2010a; JACK *et al.*, 2010b; RISACHER *et al.*, 2010; SPERLING *et al.*, 2011; VAN ROSSUM *et al.*, 2012). Estes resultados sugerem que as medidas volumétricas dos hipocampos são importantes para o diagnóstico radiológico de DA (PRESTIA *et al.*, 2011; SCHMAND *et al.*, 2011; RYU *et al.*, 2010; MARCHETTI *et al.*, 2002).

Nos últimos anos, técnicas de neuroimagem utilizando a RMN estrutural detectaram alterações cerebrais relacionadas à idade. Os resultados indicaram, em maior ou menor grau, atrofia cerebral (MAILLET e RAJAH, 2011; ERICKSON *et al.*, 2010), atrofia do hipocampo (WALHOVD *et al.*, 2011) e aumento do líquido cefalorraquidiano (DE CAMPOS BOTTINO, 2000) no envelhecimento saudável. Estas atrofias estariam mais presentes no lobo temporal, principalmente nas regiões mediais: hipocampo e giro hipocampal.

Portanto, um número significativo de estudos de RMN estrutural reforça o forte potencial da utilização dos métodos quantitativos, mesmo nos estudos com delineamento de investigação transversal, como uma técnica promissora para a discriminação da DA de controles normais e para a previsão de possível progressão dos casos de CCL para DA (HANGGI *et al.*, 2011; DEVANAND *et al.*, 2007).

2.2.2. Volumetria Hipocampal no Envelhecimento

O Hipocampo é uma estrutura anatômica cerebral localizada nos lobos temporais do encéfalo, considerada a principal sede da memória e importante componente do sistema límbico. Além disso, é relacionado com a memória visuoespacial (BROADBENT *et al.*, 2004).

Seu nome deriva de seu formato curvado apresentado em secções coronais do cérebro humano, se assemelhando a um cavalo-marinho (Grego: hippos = cavalo, kampi = curva).

Diversas publicações apontam o hipocampo e as estruturas do lobo temporal medial como cruciais nos processos de memória (WANG *et al.*, 2011; SQUIRE e ZOLA-MORGAN, 1991). O hipocampo parece ser muito importante para converter a memória a curto prazo em memória a longo prazo. Essa estrutura atua em interação com a amígdala e está mais envolvida no registro e decifração dos padrões perceptuais (BROADBENT *et al.*, 2004).

Uma das regiões que começam apresentar problemas com o envelhecimento é o hipocampo. Com o avanço da idade, há uma perda significativa de neurônios no hipocampo, cerebelo e bulbo olfatório, mascarada pela manutenção do peso dessas estruturas. Ocorre uma redução no número de células tronco geradoras de neurônios. O hipocampo, com menos neurônios novos, demonstra dificuldade de aprender coisas novas e conectá-las com o tempo. Embora a lembrança do passado esteja mantida, apresenta perdas relacionadas com a memória de trabalho (ZHAO, 2003).

Com o envelhecimento o encéfalo sofre atrofia como resultado da redução do número de neurônios (NAIDICH *et al.*, 1987) e perda de substância branca, ocorrendo, como consequência, uma deterioração das funções neurais. Mas há poucos dados quantitativos sobre como a composição celular é afetada durante o envelhecimento nas diferentes estruturas encefálicas.

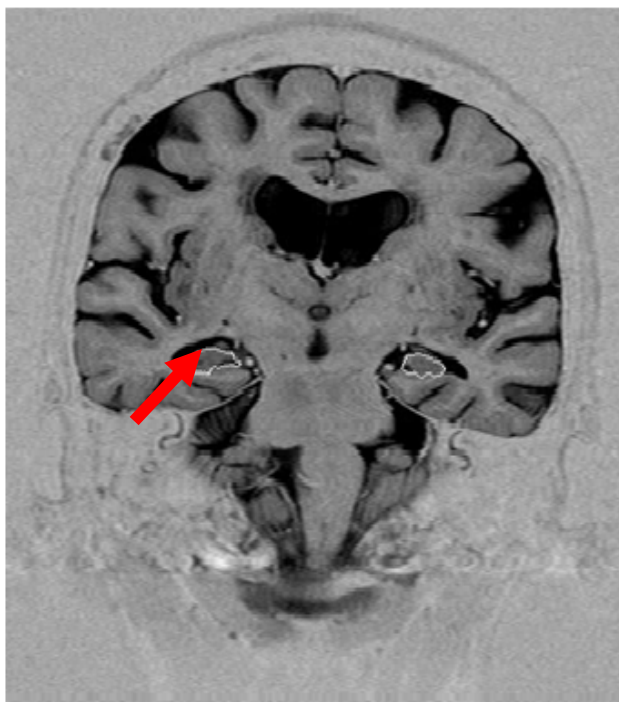


Figura 1. Imagem de volumetria dos hipocampos por RM de um participante com diminuição do volume dos hipocampos

2.3. NEUROPSICOLOGIA NO ENVELHECIMENTO

2.3.1. Avaliação Neuropsicológica no Idoso

A avaliação neuropsicológica auxilia na compreensão entre o funcionamento cerebral e as funções corticais superiores (percepção, memória, linguagem, atenção, funções executivas, habilidades visuoespaciais), considerando as variáveis biológicas, comportamentais, psicológicas e socioculturais do indivíduo (COSTA *et al.*, 2004).

A avaliação neuropsicológica no idoso consiste em investigar as relações entre cérebro e comportamento, especialmente, das disfunções cognitivas associadas aos distúrbios do SNC, através de métodos específicos, como entrevistas, observações, aplicações de testes e escalas neuropsicológicas (MIOTTO, 2012; STRAUSS *et al.*, 1998). Permite identificar alterações cognitivas normais, associadas à idade, de alterações clinicamente relevantes, identificando quadros demenciais e déficits cognitivos, assim como relacionar o impacto nas áreas comportamentais, sociais e familiares (CAMACHO, 2012).

A investigação de possíveis declínios cognitivos envolve vários fatores, que compreendem desde uma queixa de esquecimento ou outra disfunção cognitiva relatada pelo próprio paciente (O'HARA *et al.*, 1986; O'CONNOR *et al.*, 1990; TREVES *et al.*, 2005) que deve ser corroborada por um familiar ou cuidador, até uma comprovação objetiva do comprometimento através de medidas neuropsicométricas encontradas no desempenho nos testes e escalas neuropsicológicas (PETERSEN *et al.*, 2001).

2.3.2. Escala de Memória de Wechsler

A Escala de Memória de Wechsler, do inglês *Wechsler Memory Scale* foi originalmente criada por David Wechsler, em 1945, e era considerada rápida, simples e prática. A Escala de Memória de Wechsler - 3ª Edição (WMS-III), representa uma revisão extensiva da escala original, e visa investigar aspectos do funcionamento da memória que são considerados clinicamente significativos. É um instrumento clínico de administração individual que analisa dimensões significativas da memória desde os 16 anos até os 90 anos de idade.

O instrumento permite o diagnóstico e identificação de disfunções de memória, bem como a identificação precoce de demências e condições degenerativas, quantificação das disfunções da memória, identificação dos aspectos da memória que estão deteriorados ou

preservados, avaliação dos déficits de codificação versus recuperação, avaliação de modalidades específicas da memória (memória auditiva e ou visual), medida da eficácia das intervenções, por exemplo, tratamentos farmacológicos, cirurgia, reabilitação cognitiva, descrição dos aspectos qualitativos do funcionamento da memória, monitorização objetiva do desenvolvimento da doença (deterioração e ou recuperação) e identificação das forças e fraquezas relativas para a planificação do tratamento (WECHSLER, 1999).

É composta por onze subtestes, dos quais seis são principais e cinco são de administração opcional. Os subtestes principais têm que ser administrados para obter os índices principais e os subtestes opcionais podem ser aplicados para obter informações adicionais. Os subtestes são precedidos por perguntas sobre informações e orientações gerais. As respostas a estas perguntas não influenciam no escore total da escala. Os subtestes principais são divididos em auditivos e visuais. Os subtestes auditivos são: memória lógica I e II, pares de palavras I e II, sequência de letras e números e os subtestes visuais são: faces I e II, cenas de família I e II e localização espacial. Os subtestes opcionais auditivos são: informação e orientação, lista de palavras I e II, controle mental e memória de dígitos e os subtestes opcionais visuais são: reprodução visual I e II (WECHSLER, 1999).

Os subtestes principais e opcionais da WMS-III estão apresentados conforme tabela a seguir.

Tabela 1. Os Subtestes da Escala de Memória de Wechsler-III

Principais		Opcionais	
Apresentação Auditiva	Apresentação Visual	Apresentação Auditiva	Apresentação Visual
Memória Lógica I e II	Faces I e II	Informação e Orientação	Reprodução Visual I e II
Pares de Palavras I e II	Cenas de Família I e II	Lista de Palavras I e II	
Sequência de Letras e Números	Localização Espacial	Controle Mental	
		Memória de Dígitos	

Os índices, os subtestes principais e o processo auditivo da WMS-III estão dispostos a seguir.

Tabela 2. Memória Imediata, Memória Geral e Memória de Trabalho da Escala de Memória de Wechsler-III

Índices Principais	Memória Imediata		Memória Geral			Memória de Trabalho
	Auditivo Imediato	Visual Imediato	Auditivo Tardio	Visual Tardio	Reconhecimento Auditivo Tardio	
Subtestes Principais	Memória Lógica I	Faces I	Memória Lógica II	Faces II	Memória Lógica II	Sequência Letras e Números
	Pares de Palavras I	Cenas de Família I	Pares de Palavras II	Cenas de Família II	Pares de Palavras II	Localização Espacial

Para avaliar a aprendizagem é necessário verificar a retenção da amplitude da memória através da apresentação de várias palavras e desenhos. Avalia-se a suscetibilidade às interferências, estratégias de resolução de problemas e memória de reconhecimento. Os

escores são determinados a partir da faixa etária, conforme tabela do manual do teste (WECHSLER, 1999).

Conforme Wechsler (1999), a memória geral é uma estimativa do nível de funcionamento da memória atual do sujeito, ou seja, é quantificada a partir dos índices de memória auditiva, memória visual e reconhecimento auditivo. Ela é considerada o escore mais válido e fidedigno da escala e seu nível de confiança é de 85 a 90%. A memória geral apresenta um escore médio de 100 e um desvio padrão de 15.

O estudo realizado com 550 participantes adultos, mais velhos, saudáveis, selecionados da amostra americana de padronização do WMS-III, BROOKS *et al.*, (2008) concluíram que há um risco de classificação errônea psicométrica de CCL em idosos saudáveis. Os critérios psicométricos de CCL geralmente envolvem um escore baixo, anormal no teste de memória (ou seja – 1.5 DP). Entretanto, idosos saudáveis podem obter escores baixos, especialmente quando medidas múltiplas de memória são aplicadas. Devido a isso, é primordial o ajustamento do escore por idade. O entendimento das taxas bases de escores baixos podem reduzir a má classificação *false positivo*.

2.3.3. Escala Frontal

A Bateria de Avaliação Frontal (BAF) do inglês *Frontal Assessment Battery* foi criada por Dubois e colaboradores (2000). Em 2004, Cunha e Novais realizaram a primeira adaptação deste instrumento para população brasileira (BEATO *et al.*, 2007).

O teste foi proposto como uma ferramenta de diagnóstico a ser usada em casos de síndrome disexecutiva. É um instrumento de avaliação das funções executivas dependentes do lobo frontal. Predominantemente, prejuízos nas funções executivas são avaliados através dos seguintes constructos: formação conceitual, fluência verbal, flexibilidade mental, programação motora, tendência à distração, controle inibitório e autonomia (DUBOIS *et al.*, 2000).

O instrumento tem sido usado em grupos de pacientes com DA, Demência Fronto-temporal, Doença de Parkinson, Síndromes Parkinsonianas Atípicas e Lesões Vasculares Focais. A BAF é composta por seis subtestes aplicados em aproximadamente 10 minutos. O escore máximo para cada subteste é de três pontos e o escore total do teste é calculado pela adição dos escores de seis subtestes, escore máximo = 18 (BEATO *et al.*, 2007). A BAF sofre influência do nível educacional, mas não em relação à idade e ao gênero (BEATO *et al.*, 2012).

A bateria consiste nos seguintes subtestes: Similaridade: avalia a capacidade de conceituar a relação entre dois objetos da mesma categoria. O pensamento abstrato é frequentemente comprometido em pessoas com lesão do lobo frontal. Fluência lexical: avalia a flexibilidade cognitiva, ou seja, habilidade em expressar o maior número de palavras seguindo uma categoria fonética. Esta tarefa requer a organização de estratégias cognitivas para a recuperação da memória semântica. Série motora: avalia a execução de uma série de movimentos que exigem organização temporal e manutenção de ações sucessivas. Instruções conflitantes: avalia as condições de seguir instruções conflitantes e a eficiência na autoregulação. Vai não vai é uma tarefa de controle inibitório, onde o sujeito deve inibir respostas inapropriadas. Comportamento de preensão: avalia a capacidade de autonomia ambiental (DUBOIS *et al.*, 2000; BEATO *et al.*, 2007; BEATO *et al.*, 2012).

2.3.4. Escala de Depressão

A Escala de Depressão Geriátrica (GDS) do inglês *Geriatric Depression Scale* é uma escala de triagem empregada para avaliar sintomas comportamentais de depressão em idosos, sendo usada em pesquisa e na clínica (BLANK *et al.*, 2004). Foi desenvolvida por Yesavage e colaboradores em 1982, tornando-se um instrumento com validade e confiabilidade satisfatória para rastreamento de sintomas de depressão em idosos (ERTAN e EKER, 2000; HOYL *et al.*, 1999; YESAVAGE *et al.*, 1982), sendo traduzida para o português e adaptada no Brasil por Stoppe-Júnior *et al.*, (1994).

Diversas publicações foram realizadas posteriormente no Brasil, utilizando-se a tradução para o português da escala e avaliando a confiabilidade da mesma, nas duas versões, e em diferentes contextos clínicos, tanto para idosos atendidos ambulatorialmente (ALMEIDA e ALMEIDA, 1999; RIBEIRO *et al.*, 1994) quanto em enfermarias de geriatria (MASCARENHAS *et al.*, 1996; SOUSA *et al.*, 2007).

Possui uma versão longa e outra curta, composta de 30 e 15 questões, respectivamente. A versão longa é composta por 30 perguntas negativo-afirmativas. Para cada pergunta são possíveis duas respostas: sim e não. Em algumas situações, a resposta sim indica a presença de sintomas depressivos, em outras, é a resposta não. Cada resposta positiva para sintomas depressivos (seja afirmativa ou negativa) recebe 1 ponto. Para idosos normais, espera-se uma amplitude de 0 a 10 pontos; para idosos com depressão de gravidade progressiva, 11 pontos ou mais; e, para casos de depressão grave, 23 pontos ou mais, com um desvio-padrão de 5 pontos (YESAVAGE *et al.*, 1982; STOPPE-JÚNIOR *et al.*, 1994).

2.3.5. Escala de Ansiedade

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), do inglês *Beck Anxiety Inventory* é uma escala de autorrelato, que mede a intensidade de sintomas comportamentais de ansiedade. Em 1988, foi criado por Beck e colaboradores e validado para o Brasil por Cunha, sendo mantidos os mesmos escores do original para a classificação dos sintomas comportamentais ansiosos (BECK *et al.*, 1993; CUNHA, 2001).

No desenvolvimento do BAI, Beck e colaboradores (1993) procuraram reconhecer a importância de avaliar duas dimensões de ansiedade: os sintomas cognitivos e fisiológicos. Outro foco no desenvolvimento do BAI foi tentar minimizar a sobreposição existente entre sintomas de ansiedade e depressão. Trata-se de uma escala sintomática e é indicado para indivíduos a partir de 17 anos.

O instrumento é constituído por 21 itens, que são “afirmações descritivas de sintomas de ansiedade” (BECK *et al.*, 1993), e que devem ser avaliados pela pessoa em relação a si mesma, como ela está se sentindo na última semana, incluindo o dia da aplicação, numa escala de quatro pontos, demonstrando níveis de gravidade crescente de cada sintoma: 1) Absolutamente não; 2) Levemente; 3) Moderadamente; 4) Gravemente: Dificilmente pude suportar. (CUNHA, 2001).

A amostra estudada para a validação brasileira foi composta por 3.517 indivíduos, propondo níveis de ansiedade de 0-10 pontos (ansiedade mínima), 11-19 pontos (ansiedade leve), 20-30 pontos (ansiedade moderada) e 31-63 pontos (ansiedade grave). O escore total é o resultado da soma dos escores individuais dos itens, e permite a classificação em níveis de intensidade da ansiedade. A correlação entre teste e reteste apresentou uma variabilidade de 0,53 a 0,56 nas estimativas de correlação, evidenciando validade do conteúdo por concordância com os critérios diagnósticos para transtornos de ansiedade baseados no DSM-IV-TR. O teste fornece um padrão de queixas somáticas, bem como queixas associadas a aspectos de ansiedade subjetiva ou associada ao pânico (CUNHA, 2001).

O BAI apresenta uma boa consistência interna, alta confiabilidade no teste reteste e validade convergente e discriminante, parecendo ser uma medida útil e confiável para avaliação de sintomas comportamentais de ansiedade e proporciona boa discriminação dos sintomas de depressão (CUNHA, 2001).

2.4. PROCESSOS COGNITIVOS NO ENVELHECIMENTO NORMAL

Com o envelhecimento ocorrem discretas modificações no desempenho em testes cognitivos que avaliam a aprendizagem e a memória, o raciocínio, a linguagem e a comunicação, as funções executivas, a atenção, e o comportamento. Diversos estudos têm constatado que o envelhecimento interfere na capacidade de aprender e lembrar (GREEN, 2001; WOODRUFF-PAK, 1997).

Sabe-se que as habilidades cognitivas diminuem com a idade. Idosos têm desempenho mais fraco em várias tarefas cognitivas comparadas com adultos mais jovens (SALTHOUSE, 2010), com a diminuição correspondente a mudanças cerebrais associadas à idade (DENNIS *et al.*, 2008). Um estudo de meta-análise de Verhaeghen (2011) sugere que diferenças relacionadas à idade em processos simples, como velocidade de processamento, explica alguns déficits na idade avançada nas tarefas cognitivas.

Nesse contexto, pesquisas realizadas em idosos verificam que o desempenho dos mesmos em tarefas cognitivas pode ser bastante heterogêneo, devido a diversos fatores, como o ambiente em que estão inseridos, estilo de vida, cultura, grau de escolaridade, atividade física e hábitos alimentares dos idosos, que influenciam aspectos morfológicos, como o volume cerebral e hipocampal, e aspectos funcionais, como a reserva cognitiva dos idosos (ÁVILA *et al.*, 2008; VALENZUELA *et al.*, 2007).

Especialmente com o avançar da idade, algumas funções cognitivas podem continuar estáveis e outras declinam (MITRUSHINA e SATZ, 1991). As habilidades que se mantêm estáveis no envelhecimento são: memória semântica (conhecimento geral, vocabulário), memória de procedimento (expressas pela capacidade de dirigir, de ler), atenção sustentada, habilidades comunicativas, habilidades de linguagem e habilidades de percepção visual (ABRISQUETA-GOMÉZ *et al.*, 2002; VILLARDITA *et al.*, 1985).

Por outro lado, com o aumento dos anos de vida, as funções que declinam são: a memória episódica, (CABEZA, *et al.*, 1997), a memória operacional (FISK e WARR, 1996), a atenção seletiva, a fluência verbal (TROYER *et al.*, 1997), a nomeação de objetos (TSANG e LEE, 2003; WOODRUFF-PAK, 1997), e as habilidades visuoespaciais (CHEN *et al.*, 2002).

Déficit de memória subjetiva é uma reclamação subjetiva de declínio de memória em idosos na ausência de qualquer distúrbio de memória objetiva (ABDULRAB e HEUN, 2008). Idosos com déficit de memória subjetiva sejam, geralmente, considerados com maior risco de desenvolver no futuro o quadro demencial, quando comparados com aqueles sem

déficit de memória subjetiva (ELFGREN *et al.*, 2010; MOL *et al.*, 2006; SCHOFIELD *et al.*, 1997).

2.4.1. Memória

Compreender os mecanismos envolvidos no funcionamento da memória humana e as estruturas neurais correspondentes constitui um desafio da atualidade na neurociência. A própria tentativa de definição é complexa, isso porque o conceito de memória varia de acordo com a sua aplicação.

Aprendizagem é o processo de aquisição de informação sobre o mundo, enquanto a memória é o processo pelo qual essa informação é codificada, armazenada e, posteriormente evocada (SQUIRE, 1987; KANDEL *et al.*, 2000; LEZAK, 2004; IZQUIERDO, 2011). A atenção é pré-requisito para memória e para novas aprendizagens. A formação de memórias envolve alterações neurais, através da ativação plástica que modifica as sinapses de distintas vias, que incluem o hipocampo e suas principais conexões (IZQUIERDO, 2011). O processo pelo qual as informações são armazenadas chama-se de consolidação e envolve a síntese de novas proteínas necessárias para modificações funcionais e estruturais (IZQUIERDO *et al.*, 2006). Há um consenso na literatura que o processo de consolidação de memórias de longa duração está relacionado com novas conexões neurais e rearranjos das já existentes (BEKINSCHTEIN *et al.*, 2007).

A memória não está localizada em uma estrutura cerebral específica, há evidências de que o lóbulo temporal medial (hipocampo, regiões entorrinal e para-hipocampal posterior) tenha papel crucial na memória episódica, interagindo com outras regiões corticais (SCOVILE e MILNER, 1957).

As memórias podem ser subdivididas de acordo com o tempo de duração, conteúdo, e função. Quanto ao tempo que permanecem armazenadas, as memórias são classificadas de curta duração e longa duração. A memória de curta duração caracteriza-se por reter informações por alguns segundos ou minutos (menos de três horas), sendo sua capacidade de armazenamento limitada. Ela é particularmente importante no cunho declarativo. A de longa duração pode reter informações por intervalos de tempo maiores, variando de horas até a vida inteira. Ela retém de forma definitiva a informação, permitindo sua recuperação ou evocação. Nela estão contidos todos os nossos dados autobiográficos e todo nosso conhecimento (BADDELEY e WARRINGTON, 1970; IZQUIERDO e MCGAUGH, 2000; IZQUIERDO, 2011).

Quanto ao conteúdo, há duas maneiras pelas quais o cérebro adquire e armazena informações: memória explícita ou declarativa e memória implícita ou não declarativa. A memória explícita refere-se à lembrança consciente de experiências, fatos, eventos ou conhecimento (COHEN e SQUIRE, 1980; KANDEL *et al.*, 2000; IZQUIERDO, 2011). A memória implícita está relacionada a capacidades ou habilidades motoras e sensoriais, como andar de bicicleta e dirigir um carro. É uma memória recordada inconscientemente, a partir de aprendizado simples, como tarefas de condicionamento clássico. Tanto a memória explícita como a implícita são memórias de longa duração (SCHACTER, 1987; KANDEL *et al.*, 2000; IZQUIERDO e MCGAUGH, 2000; IZQUIERDO, 2011).

A memória explícita pode ser classificada como episódica ou autobiográfica (memória para eventos e experiência pessoal) ou semântica (memória para fatos). As memórias episódicas são aquelas referentes a eventos ocorridos em um momento específico no passado. Essa memória tende a ser afetada com o avanço da idade, e está relacionada à dificuldade de atuar no ambiente mais do que no aprendizado (TULVING, 1972; SCHACTER e TULVING, 1982; IZQUIERDO e MCGAUGH, 2000; IZQUIERDO, 2011). A memória implícita pode ser dividida em representação perceptual (o *priming*: é uma memória que é evocada por meio de “dicas”, isto é, alguns gestos, odores, sons, etc., podendo ser verbal ou perceptivo; procedimentos: (hábitos, habilidades e regras); e associativa: (associa dois ou mais estímulos, condicionamento clássico, ou um estímulo a uma resposta, condicionamento operante).

Enquanto as memórias explícitas requerem a integridade do lobo temporal medial, que compreende o hipocampo, o giro denteado e o complexo subicular, juntamente com os córtex entorrinal, perirrinal e para-hipocampal; as memórias implícitas envolvem diferentes estruturas como amígdala, núcleo caudato, os gânglios da base e o cerebelo (SQUIRE e ZOLA-MORGAN, 1991; KANDEL e SQUIRE, 2003; IZQUIERDO, 2011).

Quanto à função, a memória de trabalho ou operativa mantém por segundos ou minutos, a informação necessária para realização de uma tarefa. Ela diferencia-se das demais porque não deixa traços neuroquímicos ou comportamentais e não produz arquivos. A memória de trabalho é processada fundamentalmente pelo córtex pré-frontal e faz conexões com a amígdala basolateral e com o hipocampo, através do córtex entorrinal. Há controvérsias quanto ela ser considerada como um tipo de memória, pois pode ser vista como um sistema gerenciador que mantém a informação temporariamente, podendo entrar ou não na memória propriamente dita (GOLDMAN-RAKIC, 1991; IZQUIERDO, 2011).

De acordo com Ystad *et al.*, (2009), o envelhecimento normal envolve um declínio na função cognitiva (avaliação da memória verbal), o que tem sido demonstrado na correlação com a mudança volumétrica no hipocampo. Esses resultados sugerem que os volumes hipocampais diminuem com a idade e também ocorre uma assimetria hipocampal, ou seja, o hipocampo direito é maior que o hipocampo esquerdo. O desempenho da memória verbal teve uma correlação positiva com o volume hipocampal esquerdo no sexo feminino, mas não para o masculino. Portanto, o volume hipocampal esquerdo e o sexo feminino são os principais preditores para a memória verbal no envelhecimento normal.

No entanto, Tisserand *et al.*, (2000) estudaram diversas mudanças relacionadas a idade na morfologia do cérebro e relacionaram com o desempenho de memória e outros testes cognitivos em uma amostra de indivíduos saudáveis (61 sujeitos entre 21 a 81 anos), com média de 55,7 anos, sem déficits cognitivos, que submeteram-se à RM e à avaliação neuropsicológica da memória. Foi realizada a volumetria do hipocampo, giro para-hipocampal, corpos mamilares, terceiro ventrículo e substância branca. Os resultados indicam que em indivíduos saudáveis há um aumento no volume ventricular e diminuição de volume total de matéria cerebral, hipocampo e giro para-hipocampal, mas não em corpos mamilares, são claramente aparentes com o aumento da idade. Entretanto, durante o controle para os efeitos da idade, nenhuma relação pode ser estabelecida entre os volumes do cérebro e o desempenho de memória e outros testes cognitivos.

Zamboni *et al.*, (2013) pesquisaram a relação entre o desempenho em uma tarefa de memória associativa visuoespacial (Teste de Placing), e estruturas do cérebro, em idosos cognitivamente saudáveis. Foi realizada uma análise morfométrica baseada em voxel com dados de imagem da RM estrutural de 144 idosos saudáveis e seus resultados no desempenho no teste de Placing. A diminuição de desempenho no teste foi associada com um aumento da atrofia na região temporal medial. As imagens de ressonância magnética estrutural na região temporal medial e o desempenho no teste associativo visuoespacial sugerem que as duas técnicas têm o potencial para detectar mudanças cognitivas precoces que ocorrem nas fases pré-clínicas da doença de Alzheimer.

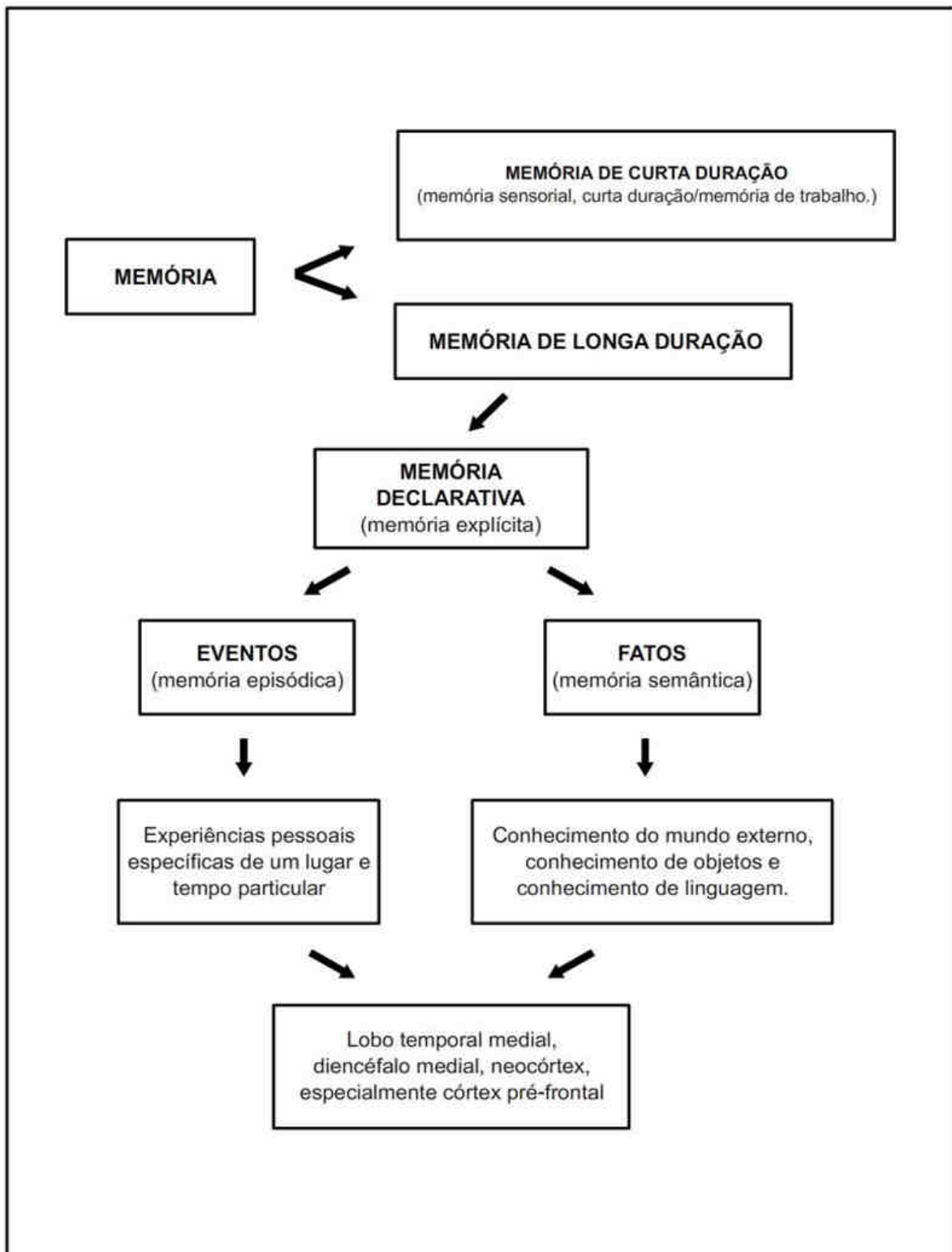


Figura 2. Estrutura Hipotética da Memória Declarativa.
Fonte: Adaptado de GAZZANIGA *et al.*, 2006.

2.5. DISFUNÇÕES COGNITIVAS: ALTERAÇÕES NA MEMÓRIA NO ENVELHECIMENTO

O processo de envelhecimento apresenta um declínio gradual das funções cognitivas, sendo o déficit de memória o que mais se destaca nestes indivíduos. Um dos grandes desafios na atualidade se encontra na tênue caracterização dos limites entre o normal e o patológico quando se trata da cognição no idoso, já que o envelhecimento cerebral vem acompanhado de alterações que se superpõem à DA.

O declínio rápido no desempenho cognitivo pode ser consequência de diversas doenças, tais como a DA, e o CCL, (MIOTTO *et al.*, 2012), a depressão e a ansiedade (KIZILBASH *et al.*, 2002). Também fatores ambientais e sociais podem interferir no processo de envelhecimento e nas alterações no desempenho das funções cognitivas (GREEN, 2001; MEJIA *et al.*, 1998). Portanto, as doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas e o próprio processo natural do envelhecimento podem comprometer o desempenho das funções cognitivas e do comportamento no idoso.

Em um estudo Persson *et al.*, (2012), investigaram a relação entre marcadores biológicos no envelhecimento e funções cognitivas. Os resultados revelaram uma relação positiva entre as mudanças de ativação no hipocampo esquerdo e as mudanças no desempenho de memória, refletindo em uma ativação hipocampal reduzida nos participantes com declínio de desempenho. Com o uso de uma abordagem analítica similar para os dados estruturais, descobriram que os indivíduos idosos com um declínio de desempenho tiveram um volume hipocampal reduzido, comparando-se com indivíduos com desempenho intacto. Essas observações fornecem uma ligação forte entre a mudança cognitiva em idosos, a função e a estrutura do lobo temporal medial e, portanto, fornece insights na correlação de variação individual do cérebro na trajetória de envelhecimento.

Arlt *et al.*, (2012), investigaram a relação entre medidas volumétricas e desempenho em testes neuropsicológicos em pacientes com MCI, DA e controle. Verificaram se o volume de diferentes regiões cerebrais estaria correlacionado aos resultados de testes neuropsicológicos e encontraram fortes correlações entre a perda de volume hipocampal e mudanças cognitivas, durante um ano de seguimento. O estudo mostrou declínio das funções cognitivas associado à perda de volume nos hipocampos.

2.5.1. Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

O CCL refere-se a um estado de transição entre mudanças cognitivas normais da idade e demência (PETERSEN, 2005), é caracterizado por alterações nas funções da memória, atenção, linguagem, funções executivas (PETERSEN *et al.*, 2001), no entanto, ainda não ocorre prejuízo social e ou ocupacional, e não preenchem os critérios clínicos para um quadro demencial.

Devido à grande variedade de manifestação do CCL e suas diferentes causas, geram dificuldades no seu diagnóstico clínico (PETERSEN, *et al.*, 2001). Os indivíduos com comprometimento cognitivo leve amnésico (CCLa) que apresentam alterações de memória têm mais possibilidades futuras de desenvolver DA, com uma taxa de transição anual de 10 a 15% (PETERSEN *et al.*, 2001; ALBERT *et al.*, 2011; FROTA *et al.*, 2011). Para Collie e Maruff (2000), o desempenho nas medidas de memória episódica constitui o melhor indicador para o desenvolvimento ou não de demência. Corroborando com esses achados, Arnáiz e Almkvist (2003), em seu estudo, verificaram que a memória episódica constitui o domínio cognitivo que melhor discrimina a DA.

Em um estudo de ressonância magnética volumétrica foi investigado a codificação associativa em 16 idosos com CCLa e 16 idosos saudáveis cognitivamente, sendo controlada a codificação por itens. Foi confirmado a presença de déficits de memória associativa no grupo CCLa, mesmo após o controle de diferenças de memória para itens entre os grupos. A memória associativa, mas não a memória para itens, correlacionou-se com a volumetria do hipocampo no grupo CCLa. Esta correlação não foi observada no grupo controle. O déficit de memória associativa em CCLa parece estar relacionado à atrofia do hipocampo (HANSEEUW *et al.*, 2011).

2.5.2. Demência e Doença de Alzheimer

Embora a demência não seja necessariamente uma consequência do envelhecimento, tanto sua incidência como prevalência aumentam drasticamente com a idade, dobrando a cada década após os 65 anos de idade (BRETELER *et al.*, 1999; VON STRAUSS *et al.*, 1999; LAUNER *et al.*, 1999).

Demência é uma patologia clínica caracterizada pela presença de déficit progressivo nas funções cognitivas, com maior ênfase na perda de memória e interferência no comportamento e nas atividades funcionais (APA, 1998).

A idade avançada, o histórico familiar, genético, baixo nível de escolaridade, (CAAMANO-ISORNA *et al.*, 2006) inteligência pré-mórbida e histórico de trauma craniano são fatores de risco para demências. (LAUTENSCHLAGER, 2002).

DA consiste em uma patologia neurodegenerativa progressiva, que é caracterizada pelo declínio cognitivo global, incluindo a perda progressiva de memória, da linguagem, e do raciocínio abstrato. (APA, 1998). Parece representar a maior fonte isolada de disfunção em pessoas acima de 85 anos de idade (LARSON *et al.*, 1992).

Nos últimos anos, grandes esforços têm sido feitos para o desenvolvimento de biomarcadores que permitem um diagnóstico precoce de DA e também no estágio clínico do CCLa. Além, de biomarcadores como o líquido cerebrospinal, a volumetria por RM estrutural tem sido proposta como um biomarcador promissor que permite a detecção precoce de mudanças estruturais cerebrais, tais como, perda do volume de substância cinzenta. A maioria dos estudos com a volumetria das estruturas do lobo temporal medial, ou seja, hipocampus e amígdala têm sido utilizados por seu valor de diagnóstico em DA e CCL (CHETELAT e BARON, 2003; KOVACEVIC *et al.*, 2009; MORRA *et al.*, 2009; APOSTOLOVA *et al.*, 2010).

As mudanças estruturais cerebrais e as mudanças em volume da substância cinzenta, observadas na demência podem responder pelos déficits nos domínios neuropsicológicos. O volume de matéria cinza do lobo medial temporal tem sido relacionado a uma redução de desempenho neuropsicológico, especialmente em tarefas de memória em pacientes com CCLa e DA (KOVACEVIC *et al.*, 2009; MORRA *et al.*, 2009; TEIPEL *et al.*, 2010).

Schmand *et al.*, (2011) examinaram a influência da idade no valor de quarto técnicas para o diagnóstico de DA. Participaram 179 Indivíduos com CCL, 91 com DA e 105 controle normais. Foram utilizados testes neuropsicológicos, imagem por RM estrutural, líquido cefalorraquidiano e tomografia por emissão de pósitrons (PET). Os testes neuropsicológicos e a RM foram as técnicas mais informativas e quando combinadas aumentaram o poder do diagnóstico, especialmente em adultos mais velhos.

Em um estudo Nho *et al.*, (2012), avaliaram a relação da memória e função executiva com a estrutura cerebral em uma amostra de 810 participantes, incluindo 188 com DA, 396 com CCL e 226 idosos saudáveis. Observaram uma forte associação entre memória e atrofia dos lobos medial e temporal lateral. Os escores mais baixos nas funções executivas foram associados com uma atrofia avançada de substância cinzenta e cortical em regiões amplamente distribuídas, principalmente nos lobos temporal e parietal bilateral. Também

verificaram associações da função executiva ajustada pela memória com a densidade de substância cinzenta e espessura cortical especialmente nos lobos parietal bilateral, temporal e frontal. A análise entre os grupos sugere que essas associações são mais fortes em paciente com CCL e DA. Portanto, verificaram associações entre atrofia cerebral, memória e funções executivas, e evidenciaram a importância das mudanças estruturais cerebrais no início do declínio cognitivo.

2.6. FUNÇÕES EXECUTIVAS

A função executiva pode ser compreendida como uma habilidade cognitiva superior que está envolvida na autorregulação do comportamento direcionado à realização de um objetivo. Pode ser expresso através de atos motores ou mentais. Considera-se que as funções executivas controlam a formulação, planejamento, realização e desempenho efetivo de ações orientadas a um objetivo. Sofre mudanças que incluem alterações no planejamento, inibição e fluência verbal (RODRIGUEZ-ARANDA e SUNDET, 2006; VAN HOOREN *et al.*, 2007).

Segundo Lezak (2004), as funções executivas envolvem a intenção, a seleção, a inibição, a facilitação e o monitoramento de comportamentos, permitindo processos cognitivos mais complexos, como o planejamento, a resolução de problemas e a tomada de decisões.

Hull *et al.*, (2008) e Huizinga *et al.*, (2006) têm verificado que as funções executivas são formadas por três componentes principais: controle inibitório, que é a capacidade de inibir estímulos distratores; a memória operacional que é a capacidade de manter a informação temporariamente para a execução de uma ação; e a flexibilidade cognitiva, que é a capacidade cognitiva de mudar o foco da atenção ajustando-se às novas demandas do ambiente.

A função executiva é uma das habilidades cognitivas que mais sofre modificações ao longo do tempo. Os lobos frontais são as estruturas cerebrais do mais recente desenvolvimento e evolução do encéfalo (FUSTER, 2002). Devido à capacidade de regular, planejar e supervisionar os processos psicológicos mais complexos, considera-se o lobo frontal o “centro executivo” do cérebro humano (GOLDBERG, 2001).

2.6.1 Disfunções Cognitivas: Alterações no Funcionamento Executivo no Envelhecimento

O declínio da memória no envelhecimento resulta de múltiplos fatores que influenciam a função executiva e o sistema de memória do lóbulo temporal medial. Na idade avançada, os sistemas fronto-estriatais são especialmente vulneráveis à mudança de matéria branca, atrofia e certas formas de esgotamento dos neurotransmissores. A mudança fronto-estriatal pode estar na base de dificuldades leve de memória no envelhecimento, que são mais aparentes em tarefas que demandam altos níveis de atenção e processamento controlado. DA afeta especialmente o lobo temporal mesial e a rede cortical, incluindo o córtex cingulado posterior no início de sua progressão, frequentemente antes dos sintomas clínicos serem reconhecidos. Problemas no sistema de memória do lobo temporal mesial leva diretamente à deficiência de memória. O uso da reserva cognitiva está emergindo como um fator importante que determina quem envelhece bem e quem sofre um declínio rápido. Estudos de imagem funcional, em especial, sugerem um aumento do uso de área do cérebro em idosos, o que pode refletir uma forma de compensação (BUCKNER, 2004).

Parks *et al.*, (2011) examinaram a relação entre hiperintensidade de matéria branca e funcionamento executivo na memória episódica em um grupo de idosos que eram cognitivamente normais, com diagnóstico de CCL e demência. A hiperintensidade de matéria branca são áreas de sinal hiperintenso nas imagens de RM do cérebro devido a desmielinizações isquêmicas, perda neural e gliosis (FAZEKAS *et al.*, 1993; PANTONI, 2002). As medidas de imagem por RM volumétrica do volume cerebral total, volume de hiperintensidade de matéria branca e volume hipocampal junto com a idade, educação e gênero foram avaliados como preditores na memória episódica. Foi visto que a hiperintensidade de matéria branca influencia a memória episódica e o funcionamento executivo independentemente de outras variáveis. Os resultados indicam que o funcionamento executivo media os efeitos da hiperintensidade de matéria branca na memória episódica, mas o funcionamento executivo e o volume hipocampal também podem interagir de modo que o funcionamento executivo pode exacerbar ou melhorar a influencia do volume hipocampal na memória episódica.

Portanto, no envelhecimento, os déficits no desempenho da memória episódica e do controle executivo ocorrem principalmente associados à diminuição no processamento da informação, na atenção, nos processos inibitórios e na flexibilidade cognitiva (WOODRUFF-PAK, 1997).

2. 7. ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS NO ENVELHECIMENTO

2.7.1. Depressão no Envelhecimento

Os transtornos depressivos consistem na enfermidade mental mais frequente na população idosa (LEITE, *et al.*, 2006). A depressão geriátrica é acompanhada de déficits cognitivos e funcionais, aumentando o risco para o desenvolvimento posterior de DA (BLAZER, 2003; JEAN *et al.*, *et al.*, 2005).

No artigo de revisão sobre a prevalência de depressão geriátrica, a taxa de transtorno depressivo maior variou de 0,9% a 9,4% entre os indivíduos idosos vivendo na comunidade, de 14% a 42% em idosos institucionalizados, e de 1% a 16% em idosos em ambas as condições. A prevalência de sintomas depressivos clinicamente relevantes variou de 7,2% a 49% nesses mesmos ambientes (DJEMES, 2006).

Ávila e De Campos Bottino (2006) num artigo de revisão sobre alterações cognitivas em idosos deprimidos, verificaram que há estudos que mostram déficits cognitivos nas funções executivas, atencionais, e queda na velocidade de processamento, enquanto as dificuldades de memória seriam secundárias ao funcionamento executivo. Também parece haver um consenso na literatura de que quanto mais grave os sintomas depressivos, pior o desempenho cognitivo e funcional dos pacientes.

Em um estudo de neuroimagem estrutural investigaram as associações entre medidas hipocámpais e sintomas depressivos em idosos não acometidos por demências. Os resultados indicam que a redução do volume hipocámpal está associado com sintomas de depressão e pode representar um fator de risco ou uma consequência da depressão em idosos (EZZATI *et al.*, 2013).

2.7.2 Ansiedade no Envelhecimento

Pesquisas recentes verificam que os sintomas de ansiedade e depressão podem ser muito similares e até coexistir na população idosa (HEK *et al.*, 2011). Em um estudo longitudinal, durante o período de 12 anos, foram avaliados 836 idosos com sintomas de ansiedade e depressão e foram avaliadas as funções cognitivas desses participantes. Os resultados sugeriram que os escores mais altos de sintomas depressivos estavam associados

com o desempenho inicial mais baixo no processamento de velocidade, fluência verbal e memória episódica, enquanto escores mais altos de sintomas ansiosos foram relacionados com fluência verbal. No entanto, não apresentaram qualquer evidência de que os sintomas de ansiedade e depressão afetaram a mudança na cognição. É importante ressaltar que, quando os casos possíveis de CCL ou casos de demência foram removidos dos modelos, as associações entre as variáveis cognitivas e sintomas de depressão desapareceram enquanto aquelas para sintomas de ansiedade fortaleceram-se. Os resultados são consistentes com a possibilidade de que os déficits cognitivos relacionados à depressão representam um fator de risco para demência enquanto as associações entre ansiedade e cognição podem ser mais característico do envelhecimento normal (BUNCE *et al.*, 2012).

O estudo de Paulo e Yassuda, (2010) investigou se as queixas de memória variam entre idosos de diferentes faixas de escolaridade, e se estas possuem correlação com desempenho cognitivo, sintomas de depressão e de ansiedade. Não houve associação entre queixas de memória (esquecimento) e desempenho cognitivo, nem entre queixas de memória e sintomas de depressão, mas a correlação entre frequência de esquecimentos e sintomas de ansiedade foi significativa. Portanto, as queixas de memória não se associaram com o nível de escolaridade, com o desempenho cognitivo e nem com sintomas depressivos, mas foram associadas a sintomas de ansiedade.

Higgins e George, (2010) identificaram as seguintes estruturas cerebrais envolvidas na ansiedade: o córtex pré-frontal, a amígdala, e o hipocampo. Porém, dessas três estruturas cerebrais a amígdala foi a que melhor se relacionou com a ansiedade, pois ela tem a função de luta e fuga e de enfrentamento. Evidências demonstram que as memórias primitivas emocionalmente relevantes são armazenadas na amígdala. No entanto, na literatura tem poucos estudos investigando a relação de sintomas de ansiedade e as estruturas cerebrais (hipocampo) na trajetória do envelhecimento.

3. JUSTIFICATIVA

O envelhecimento da população é um fenômeno mundial, aumentando o risco das doenças neurodegenerativas, particularmente da DA. O envelhecimento da população brasileira torna-a vulnerável às demências, justificando a importância de identificar precocemente indivíduos idosos com potencial risco de desenvolver essa doença, tornando-se um desafio na saúde pública.

O processo de envelhecimento é acompanhado de um declínio gradual em algumas habilidades cognitivas, particularmente aquelas relacionadas ao funcionamento executivo, à memória episódica e aprendizado (RABITT e LOVE, 2000). No envelhecimento normal também são observadas alterações nas estruturas neurais, tais como: redução do volume cerebral total e atrofia no volume do hipocampo (KRAMER *et al.*, 2007).

Este fato torna relevante a busca de uma maior compreensão das relações entre os mecanismos biológicos, principalmente as estruturas hipocampais que fornecem um papel importante na memória, e no aprendizado e nas alterações no funcionamento executivo.

Diversos estudos com pacientes DA, demência e CCL, mostram correlação entre volumetria hipocampal baseada em imagem de ressonância magnética estrutural (perda de volume hipocampal) e pior desempenho nas funções cognitivas, principalmente na memória (ARLT *et al.*, 2012; HANSEEUW *et al.*, 2011; APOSTOLOVA *et al.*, 2010; KOVACEVIC *et al.*, 2009; RAJI *et al.*, 2009; KRAMER, 2010; VAN DER FLIER *et al.*, 2004) e déficits nas funções executivas (KRAMER, 2010; HUEY *et al.*, 2009; PA *et al.*, 2009; OH *et al.*, 2011).

Pesquisas recentes sobre o envelhecimento saudável demonstram que o volume do hipocampo diminui na idade adulta tardia e este fenômeno apresenta relação com o declínio cognitivo (FLEISCHMAN *et al.*, 2013; ZAMBONI *et al.*, 2013; ROSANO *et al.*, 2012; YSTAD *et al.*, 2009; KRAMER *et al.*, 2007; TISSERAND *et al.*, 2000). Entretanto, outros estudos não verificaram essa associação (VAN PETTEN, 2004; LEMAITRE *et al.*, 2012).

Procurando investigar essa correlação entre volumetria do hipocampo e função cognitiva (memória e funções executivas) e sintomas de depressão e ansiedade em uma amostra de idosos saudáveis, desenvolvemos esse estudo. Um dos principais motivos para que realizássemos essa pesquisa foi o questionamento do potencial da relação da volumetria do hipocampo e da avaliação neuropsicológica como fator preditivo de doença neurodegenerativa.

A pesquisa se propôs a investigar até onde essas modificações são permitidas em um idoso saudável e quando são indicativos de risco de DA.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Correlacionar os resultados da volumetria hipocampal com o desempenho do funcionamento cognitivo e comportamental em um grupo de idosos.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o desempenho das funções executivas com a BAF em indivíduos idosos e correlacionar com volume hipocampal.

Avaliar o desempenho da memória episódica com a WMS-III, em uma amostra de idosos e correlacionar com volume hipocampal.

Avaliar sintomas de depressão com a GDS e sintomas de ansiedade com o BAI, em idosos e correlacionar com volume hipocampal.

Correlacionar os dados demográficos (idade, sexo, anos de escolaridade, e renda familiar) com os resultados dos testes neuropsicológicos e volume hipocampal em uma amostra de indivíduos idosos.

5. SUJEITOS E MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, através da seleção de idosos que realizaram volumetria hipocampal por RM no Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) do Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS). Para tanto, foram selecionados os exames de RM onde a queixa principal do idoso ao seu médico (uma das justificativas, entre outros achados ao exame clínico, para a realização da volumetria hipocampal) era “esquecimentos”.

Os resultados da volumetria hipocampal por RM foram correlacionados com os resultados da avaliação neuropsicológica que avaliaram as funções executivas, a memória, e aspectos comportamentais como sintomas de depressão e ansiedade em idosos.

5.2. TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho da amostra estudado no presente trabalho foi obtido considerando um erro tipo I de $\alpha=0,05$ e poder estatístico de 90% ($\beta=0,10$), foi estimado que o tamanho de amostra necessário para detectar correlações lineares de Pearson de magnitude maior ou igual a 0,40 ($r \geq 0,40$) seria de 58 pacientes.

5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população deste estudo foi constituída de idosos com ou mais de 60 anos que haviam realizado o exame de RM no período de setembro de 2011 a novembro de 2012. Essa população de idosos realizou volumetria de hipocampo por RM no CDI-HSL-PUCRS. A queixa principal era esquecimento. Foram selecionados aqueles idosos que não apresentaram doenças neurológicas associadas a lesões extra-hipocampais à ressonância magnética, como doença vascular, neoplasias ou alterações glióticas pós-traumáticas.

5.3.1. Caracterização e Recrutamento da Amostra

Inicialmente foi feita uma pesquisa semanal junto ao CDI-HSL-PUCRS, com o objetivo de selecionarmos possíveis pacientes com ou mais de 60 anos que haviam realizado exames de volumetria hipocampal por RM devido a queixas subjetivas de esquecimentos. Foram, ao todo, selecionados duzentos e nove idosos.

Após termos a lista com os nomes e telefones destes pacientes, foram feitos contatos telefônicos com os idosos ou seus familiares. Neste primeiro contato, a pesquisadora responsável por este estudo se identificava como aluna do Programa de Pós-Graduação em nível de doutorado em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS, descrevia sumariamente o desenho do estudo e sua confidencialidade. Após, era questionado sobre sua disponibilidade para participar do estudo. Uma vez aceito o convite, a pesquisadora responsável combinava uma data e local no HSL-PUCRS para a aplicação dos testes neuropsicológicos, após ter assinado o Termo de Consentimento Informado para Voluntário.

A seleção de exames de ressonância ocorreu entre setembro de 2011 a novembro de 2012. Dos duzentos e nove idosos, 151 foram excluídos: seis estavam realizando sessões de quimioterapia, oito sofreram acidente vascular cerebral (AVC), dois apresentaram atrofia excessiva do lóbulo frontal, quinze tinham dificuldades de locomoção, vinte e cinco não residiam em Porto Alegre, vinte e oito não foram encontrados e sessenta e sete não quiseram participar do estudo.

Por fim, foram selecionados cinquenta e oito sujeitos com idade a partir de 60 anos, de ambos os sexos, que preencheram os critérios de inclusão e assinaram sua anuência no termo de consentimento formulado para o estudo e aprovado pela Comissão de Ética da PUCRS (Anexo 1). Após, foram avaliados com a WMS-III, BAF, GDS, e o BAI, pela pesquisadora responsável pelo estudo. Posteriormente os resultados dos testes neuropsicológicos foram correlacionados com as análises da volumetria por RM dos hipocampos.

A figura 3 ilustra o fluxograma de inclusão de pacientes.

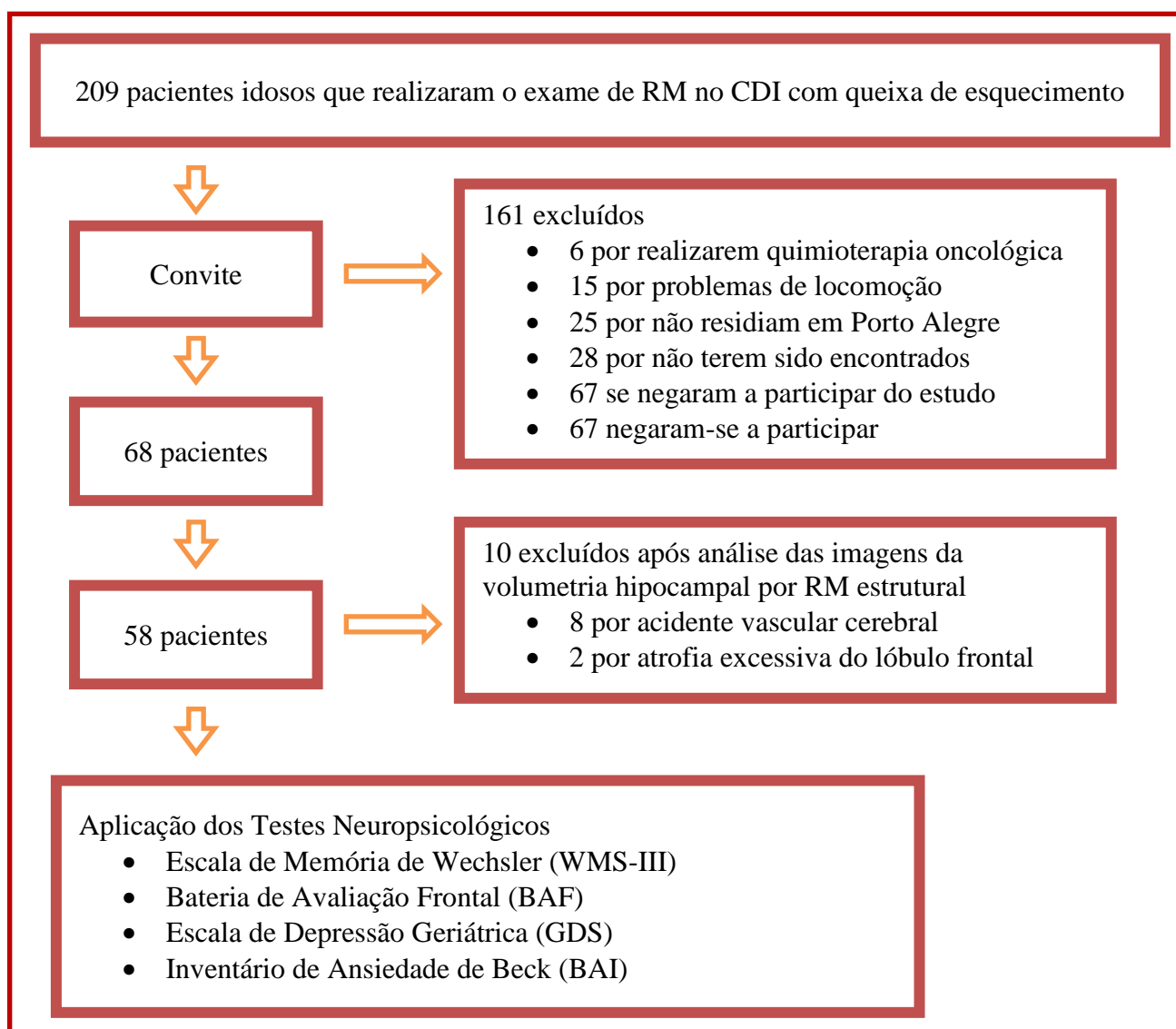


Figura 3. Fluxograma da participação dos pacientes.

5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Idosos que realizaram volumetria de hipocampo por RM no CDI-HSL-PUCRS, entre setembro de 2011 e novembro de 2012.
2. Pacientes idosos com ou mais de 60 anos.
3. Pacientes idosos com queixas de esquecimento.
4. Ser alfabetizado.
5. Assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Idosos com doenças neurológicas associadas a lesões extra-hipocampais à RM, doença vascular, neoplasias ou alterações glióticas pós-traumáticas.
2. Idosos com demência leve ou mais avançada.
3. Idosos com doenças psiquiátricas graves como psicose, esquizofrenia, abuso e ou dependência de substâncias psicoativas.
4. Idosos com hipotireoidismo.
5. Idosos realizando quimioterapia oncológica.
6. Idosos com deficiência visual e auditiva grave que poderiam intervir na avaliação.
7. Idosos com deficiência mental.
8. Imagens com muitos artefatos.
9. Imagens por atrofia excessiva do lóbulo frontal
10. Avaliação não autorizada pelo paciente.
11. Impossibilidade de localizar o paciente para a avaliação.

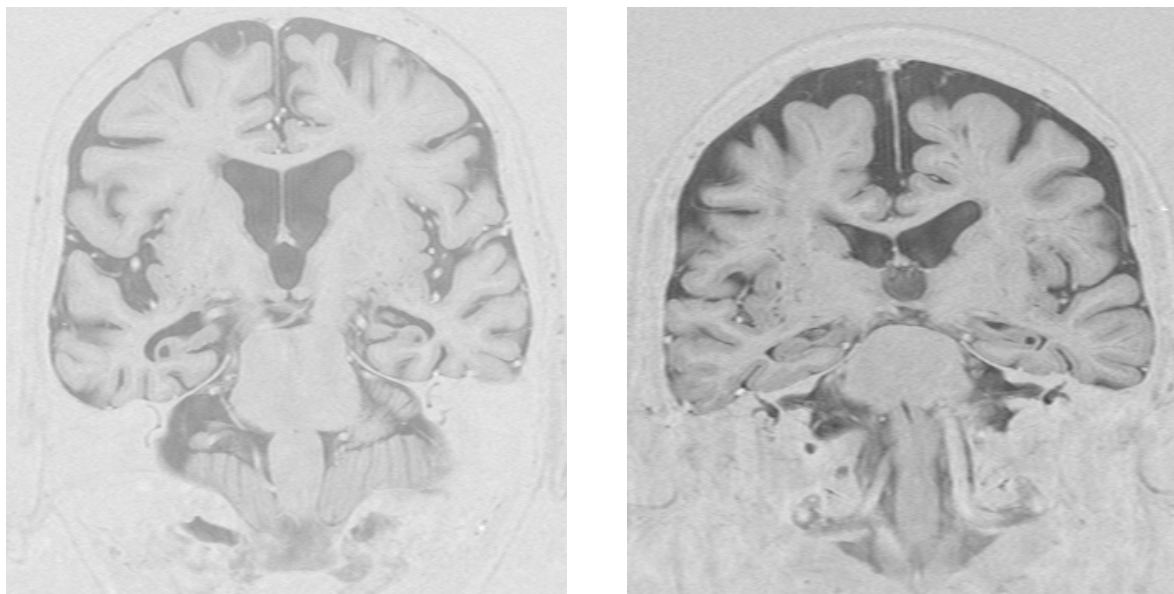


Figura 4. Volumetria hipocampal de idosos excluídos por atrofia excessiva do lóbulo frontal

5.6. PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os sujeitos do estudo foram submetidos ao questionário de características sócio-demográficas para avaliar os critérios de inclusão e exclusão, assim como avaliar os dados relevantes para o presente estudo. Inicialmente foram avaliadas as características sócio-demográficas dos participantes.

Os idosos da amostra foram avaliados com testes neuropsicológicos de memória, funções executivas, escalas comportamentais de sintomas de depressão e ansiedade. Esses resultados foram correlacionados com o exame de RM que analisou a anatomia do hipocampo (morfologia, volume e topografia) realizado anteriormente no CDI-HSL-PUCRS.

Foram selecionados os exames de RM feitos dentro de um período de setembro de 2011 a novembro de 2012. Os exames foram realizados em um equipamento marca Siemens, modelo Magnetom Vision Plus de 1,5 T. A sequência utilizada para a volumetria dos hipocampus é uma IR (Inversion Recovery). O hipocampo é medido desde a sua cabeça até a porção inicial da cauda.

A metodologia utilizada, neste estudo constou da aplicação de toda a WMS-III, que na versão atual avalia a memória episódica; aplicação da BAF, para verificar funções executivas; aplicação da GDS, que avalia sintomas de depressão; e foi aplicado o BAI, que avalia sintomas de ansiedade.

Os idosos foram submetidos à testagem somente após a obtenção do consentimento livre e esclarecido.

O estudo comparou os pacientes enfocando desempenho de memória, funções executivas, sintomatologia de depressão e ansiedade, correlacionando com as imagens volumétricas por RM dos hipocampos.

A seguir, serão descritos os procedimentos de aplicação de escalas e aquisição de neuroimagens.

5.6.1. Instrumentos

Foi realizada avaliação neuropsicológica nos pacientes, após a seleção dos exames de imagem por RM (volumetria hipocampal):

- a) Aplicação da WMS-III, pela pesquisadora responsável, para avaliar a memória episódica;
- b) Aplicação da BAF, pela pesquisadora responsável, para avaliar as funções executivas;
- c) Aplicação da GDS, pela pesquisadora responsável, que avalia sintomas comportamentais de depressão;
- d) Aplicação do BAI, pela pesquisadora responsável, que avalia sintomas comportamentais de ansiedade.

5.6.2. Ressonância Magnética Nuclear

Os exames foram realizados em um equipamento marca Siemens, modelo Magnetom Vision Plus de 1,5 T. A sequência utilizada para a volumetria dos hipocampos é uma IR (Inversion Recovery). Os cortes foram posicionados de forma perpendicular ao hipocampo. As imagens adquiridas foram enviadas via rede para a estação de trabalho onde são visualizadas. Utilizando o Software Neuroline (RONDINA e CENDES, 2005) e a ferramenta de desenho livre de região de interesse (ROI), os hipocampos foram desenhados. O hipocampo foi medido desde a sua cabeça até a porção inicial da cauda, usando um protocolo para garantir que seus limites sejam corretamente estabelecidos.

5.6.3. Protocolo para a Aquisição da Ressonância Magnética Volumétrica

Antes da realização do Protocolo para a Aquisição da Ressonância Magnética Volumétrica (RMV), os sujeitos participantes do estudo respondiam a um questionário onde era perguntado se possuíam algum artefato metálico intracraniano, aparelho ortodôntico ou próteses metálicas, marca-passo cardíaco ou claustrofobia. A seguir, era explicado como seria o exame, as limitações de movimento e os ruídos durante as aquisições. Esses procedimentos fazem parte do protocolo do CDI-HSL-PUCRS.

5.6.4. Volumetria dos Hipocampos: Aquisição IR ou *Inversion Recovery* Ponderada em T1

TR = 7520 ms, TE = 60 ms, TI = 200 ms, Flip Angle = 180, Espessura = 3,0 mm, Espaçamento = 0,9 mm. Permite a avaliação da forma e espessura da camada cortical e a interdigitação da substância branca. No plano coronal a Sequência IR avaliou os hipocampos permitindo um detalhamento das camadas brancas e cinzentas, identificação dos sulcos colaterais, giros parahipocampais, e das amígdalas. Quando obtida no plano axial oblíquo ao longo do maior eixo do hipocampo, permite um detalhamento das porções mais anteriores dos hipocampos, pólo temporal, amígdala, assim como uma avaliação da alteração de sinal.

5.6.5. Cálculo da Volumetria dos Hipocampos

Esta sequência foi obtida no plano coronal e permite, à semelhança da aquisição volumétrica em T1, definições anatômicas da arquitetura interna dos hipocampos, bem como da espessura da camada cortical e da orientação espacial dos giros e sulcos adjacentes. Como descrito mais adiante, esta sequência também foi utilizada para as avaliações volumétricas dos hipocampos, amígdala, córtex entorrinal e outras estruturas límbicas. Em função disto, na descrição dos passos a seguir, incluímos a sequência apropriada para o delineamento das estruturas cujos volumes desejam-se calcular quantitativamente (ver adiante).

O reconhecimento dos limites anatômicos das estruturas a serem mensuradas torna-se de maior importância para a correta avaliação volumétrica. Desta forma, utilizando

um software semiautomático, foi realizada sistematicamente a volumetria dos hipocampus. O cálculo da volumetria foi realizado pelo técnico em radiologia do Instituto do Cérebro (InsCer).

A sistematização dos passos para pós-processamento e obtenção do volume dos hipocampus está descrita a seguir, utilizando o Software Neuroline e usando como exemplo a volumetria dos hipocampus:

Passos:

- 1 – Exportar as imagens DICOM para um diretório conhecido.
- 2 – Abrir as imagens pelo Neuroline (Arquivo > Abrir > Imagens). As imagens de pacientes de Volumetria dos Hipocampus ficam armazenadas no servidor de arquivos (//prescott/SMB)

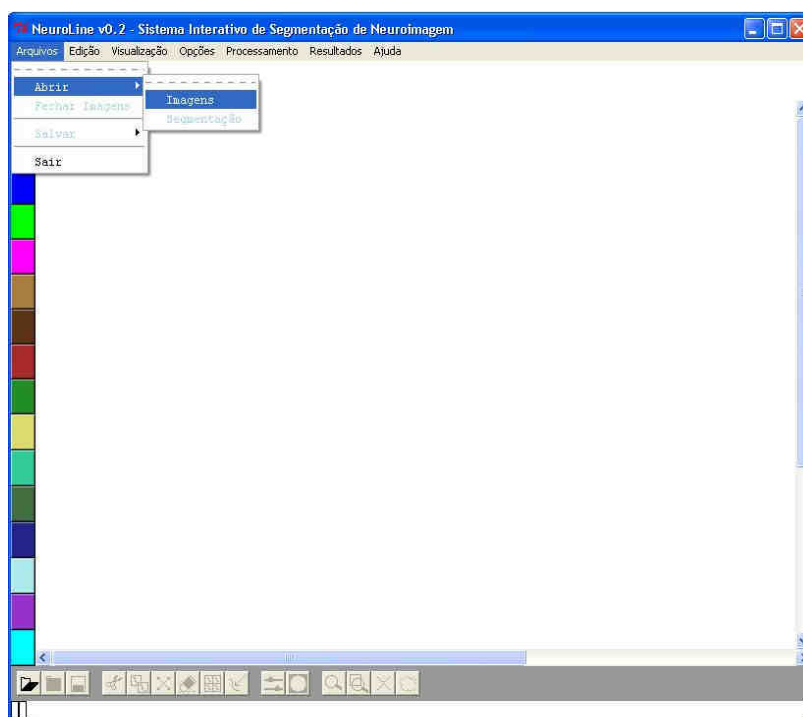


Figura 5. Abrir as imagens pelo Software Neuroline

- 3 – Após carregar todas as imagens, o Software Neuroline mostra uma janela com informações da série, como segue:



Figura 6. Informações do paciente no Software Neuroline

4 – Ajustar o brilho e contraste das imagens (Processamento > Ajuste de Brilho e Contraste).
Clicar em “Aplicar a todos os cortes” e depois “Fechar”.

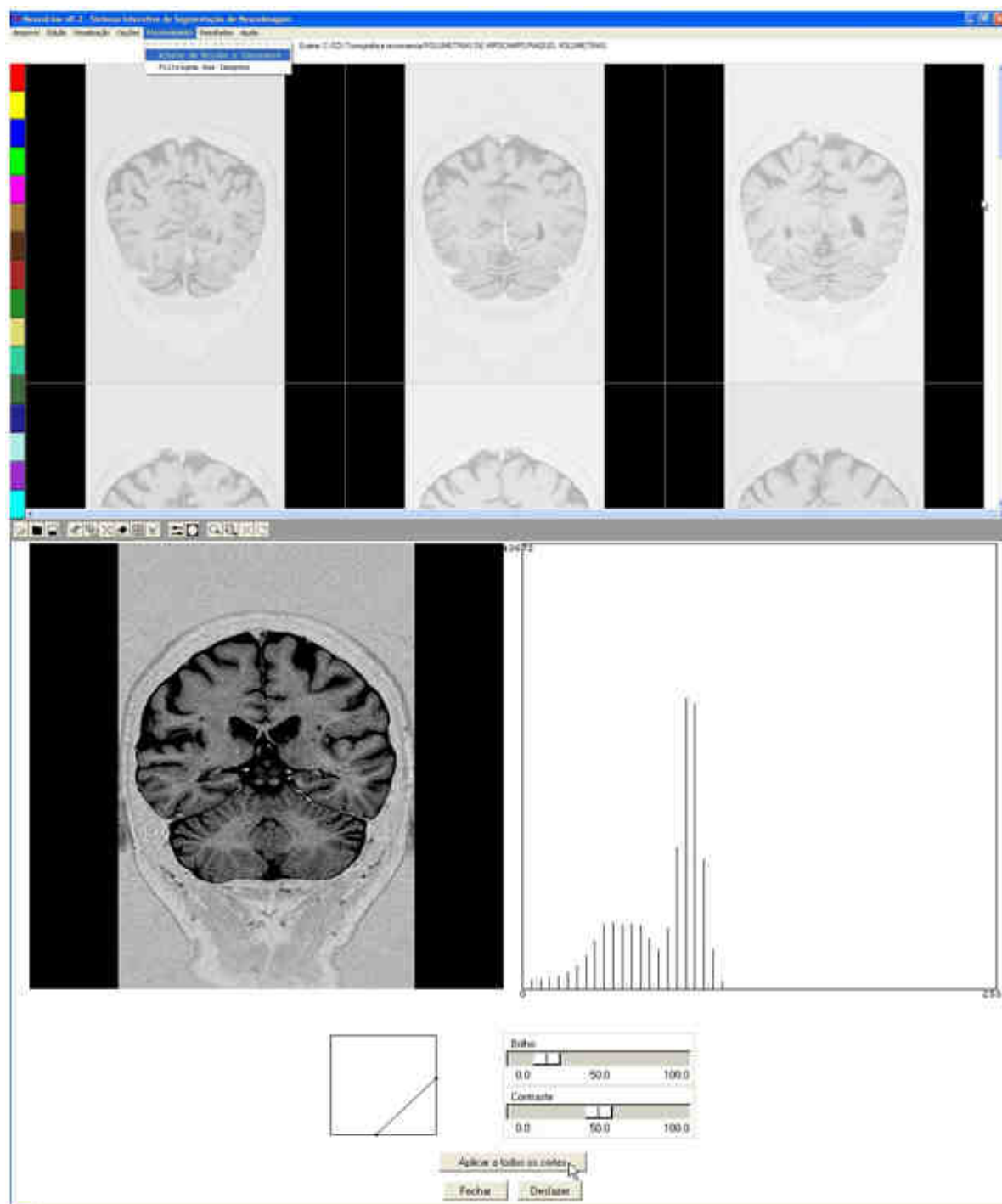


Figura 7. Imagem para ajuste de brilho e contraste do Software Neuroline

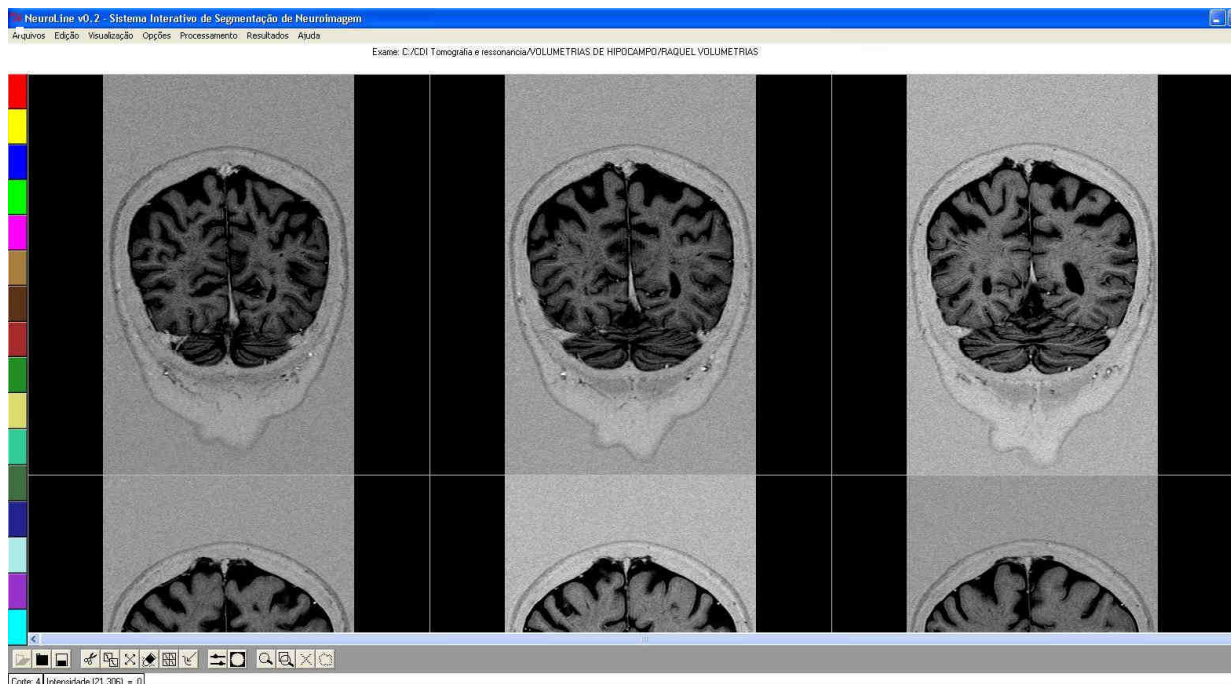


Figura 8. Resultado do ajuste de brilho e contraste pelo Software Neuroline

5 – Selecionar as cores na coluna da esquerda, associando cada uma delas a uma estrutura: por exemplo, hipocampo direito (hd), hipocampo esquerdo (he) e vizinhança (vz).

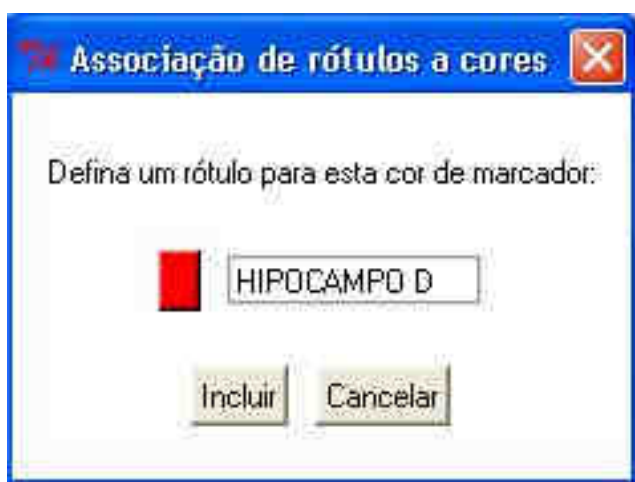


Figura 9. Seleção de cores das estruturas cerebrais pelo Software Neuroline

6 – Verificar em quais imagens é possível identificar os hipocampos. Nessas imagens, desenhar os ROIS de forma a segmentar os hipocampos, usando os marcadores coloridos anteriores.

7 – Utilizando os marcadores devidos (hd e he), para marcar os hipocampos, e limitando-os, utilizando o outro marcado (vz), teremos assim criado nossas ROI para a análise do hipocampo. Realizando o mesmo trabalho para os demais cortes em que foi identificada a presença de hipocampo.

8 – Após demarcar as áreas de hipocampo, verificam-se os pixels. (Resultados > Número de pixels).

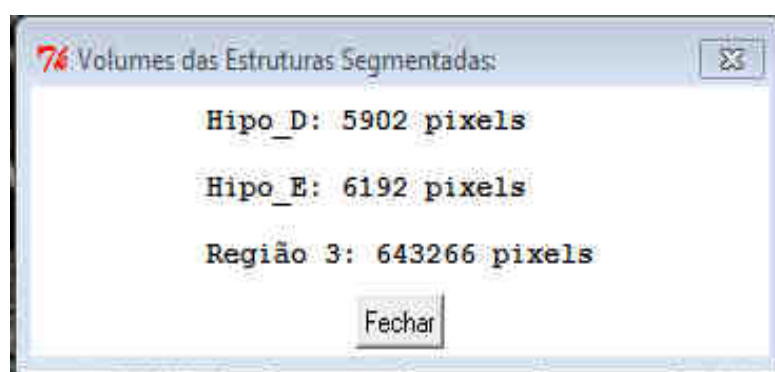
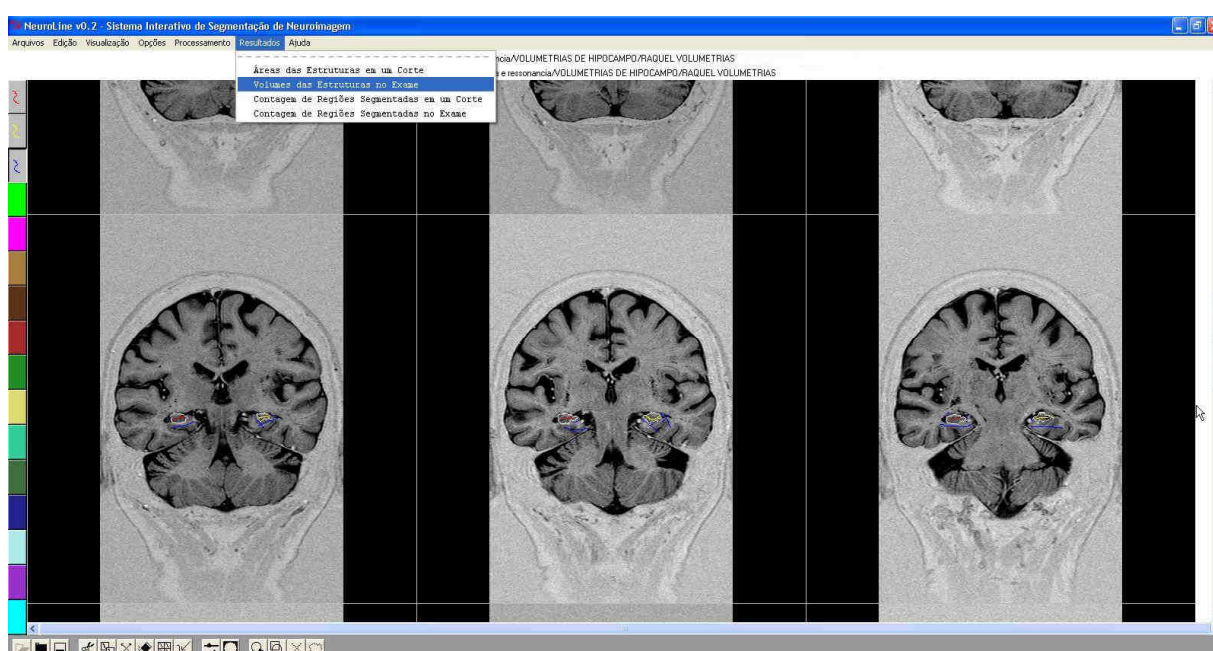


Figura 10. Resultado dos pixels obtidos no software Neuroline

Para medir o volume total do hipocampo, primeiramente calculamos o volume que cada pixel representa. Pixel é a abreviatura do termo inglês “*picture element*”, que são pontos utilizados para criar uma imagem. Voxel é a abreviatura da palavra em inglês

“*volume pixel*”, que é a unidade básica tridimensional de imagem, ou seja, um volume de imagem. Para isto, multiplica-se a área do pixel pela espessura do corte mais o espaçamento entre os cortes, obtendo-se o volume do voxel (pixel em 3-dimensões). Multiplicando o volume do voxel do exame pelos números de pixels medidos com o Neuroline, se obteve o volume de cada hipocampo.

Para estatisticamente ajustar o volume do hipocampo em relação ao tamanho do encéfalo, foi calculada a área do encéfalo em um corte. A imagem escolhida para o cálculo da área foi o corte que passa no centro do hipocampo. Foi aplicada a mesma técnica usada para calcular o volume do hipocampo para avaliar a área do encéfalo.

5.6.6. Avaliação Neuropsicológica

Após terem aceitado participar do estudo, todos os idosos foram submetidos à avaliação neuropsicológica, a fim de avaliar a presença ou não de déficits nas funções cognitivas e comportamentais.

5.6.7. Questionário de Características Sócio-Demográficas

O Questionário de Características Sócio-Demográficas (Anexo 2) foi elaborado para esse estudo e abrangeu dados pessoais: identificação, endereço, telefone para contato, gênero, data de nascimento, idade, estado civil, nível de escolaridade, anos de escolaridade, renda familiar, profissão anterior, ocupação atual, atividade de lazer, saúde em geral (fumante, consumo de bebida alcoólica), atividade física, alimentação, memória, histórico de doença neurológica e psiquiátrica. A aplicação foi feita individualmente em forma de perguntas. Além de objetivar informações pessoais, utilizamos como dados importantes nesse questionário, a queixa subjetiva de esquecimento, o histórico de doença neurológica e psiquiátrica, sendo os critérios para exclusão dos participantes do estudo.

5.6.8. A Escala de Memória de Wechsler – III (WMS-III)

O teste utilizado para avaliar a memória episódica foi a WMS-III. A Escala (Anexo 3) é constituída por 11 subtestes, sendo 6 principais e 5 opcionais. O índice principal é a memória geral. A Escala WMS-III é um instrumento clínico que nos permite avaliar a

memória episódica. Deve ser aplicado por neuropsicólogo treinado e familiarizado com o mesmo. Além disso, abrange a memória declarativa episódica, já que a informação apresentada é nova e está contextualizada pela situação do teste, exigindo ao idoso aprendizagem e recuperação da informação. Os escores foram determinados de acordo com a idade, conforme a tabela do manual do WMS-III, e são considerados escores normais entre 90 a 109 (médios). A WMS-III foi administrada pela pesquisadora responsável, de forma ambulatorial, através de uma sessão de avaliação com o paciente. (WECHSLER, 1999).

5.6.9. A Bateria de Avaliação Frontal (BAF)

Para avaliação das funções executivas utilizou-se a BAF (Anexo 4) que visa verificar os prejuízos ou ausência deles nas funções executivas. É uma ferramenta diagnóstica para pacientes com síndrome frontal, que são comumente atribuídas a regiões corticais pré-frontais. O escore máximo para cada subteste é de 3 pontos e o escore total do teste é calculado pela adição dos escores de seis subtestes, escore máximo = 18 (DUBOIS *et al.*, 2000; BEATO *et al.*, 2007; BEATO *et al.*, 2011). A BAF foi aplicada pela pesquisadora responsável, de forma ambulatorial, através da continuação da sessão de avaliação com o paciente.

5.6.10. A Escala de Depressão Geriátrica (GDS)

Para avaliação da depressão, os pacientes responderam à GDS na versão longa (Anexo 5). Os idosos responderam as 30 questões, onde escolheu a alternativa da resposta (sim ou não), conforme as suas sintomatologias. A soma dos pontos classificou a ausência ou presença de sintomas depressivos. Para idosos normais, espera-se um escore entre zero a dez pontos; para idosos com depressão de gravidade progressiva, onze pontos ou mais; e, para casos de depressão grave, vinte e três pontos ou mais, com um desvio-padrão de cinco pontos (YESAVAGE *et al.*, 1983; STOPPE-JÚNIOR *et al.*, 1994).

5.6.11. O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

A seguir os pacientes responderam ao BAI (Anexo 6) para avaliação de sintomas comportamentais de ansiedade. Os próprios idosos responderam as 21 questões, onde escolheram os sintomas que mais se encaixavam ou não com o que vinham sentindo e

circulavam o número de cada afirmação. A soma dos pontos (0 a 3) classificou a ausência de sintomas ansiosos ou o grau de ansiedade. O escore total é o resultado da soma dos escores individuais dos itens. O escore total permite a classificação em níveis de intensidade da ansiedade. Para idosos normais, espera-se um escore de 0-10 pontos (ansiedade mínima), 11-19 pontos (ansiedade leve), 20-30 pontos (ansiedade moderada) e 31-63 pontos (ansiedade grave) (BECK *et al*, 1993; CUNHA, 2001).

6. ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da PUCRS (Parecer nº 12/05754), e contou com a colaboração do CDI-HSL-PUCRS.

Os participantes do estudo receberam o termo de consentimento livre e esclarecido, que se encontra nos anexos deste trabalho, que aborda todas as questões que cercam o projeto, bem como quanto à garantia de confidencialidade. Este termo de consentimento consta de objetivos, justificativas, procedimentos, garantias individuais, contribuições da pesquisa e telefone da pesquisadora responsável (Rachel Gick Fan). A pesquisadora se comprometeu com a confidencialidade das informações relativas à identidade ou de informações pessoais que possam identificar o participante do estudo. Este documento foi assinado e, após, foi fornecida uma cópia ao participante.

Na pesquisa não foram identificados riscos ou danos possíveis para os participantes do estudo que se submeteram à RM. Quanto ao desconforto e tempo despendido no exame de RM e na participação da aplicação dos testes neuropsicológicos utilizados, estes foram considerados toleráveis.

7. MÉTODO ESTATÍSTICO

7.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média, desvio padrão e valores mínimo e máximo. Os dados categóricos foram apresentados como contagens e percentuais. O volume do hipocampo e as escalas cognitivas e comportamentais foram ilustrados por histogramas.

Na avaliação da relação entre a volumetria e as escalas cognitivas e comportamentais utilizamos gráficos de dispersão de pontos e o cálculo do coeficiente de correlação linear de Pearson, com sua respectiva significância determinada pelo procedimento t de Student.

Para a avaliação ajustada da relação entre o volume do hipocampo com as referidas escalas, utilizamos um modelo de regressão linear múltipla, apresentando coeficientes de correlação ajustados (*part correlation*). O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$.

Os dados foram analisados com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 22.0.

8. RESULTADOS

8.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS

A amostra foi constituída de 58 indivíduos idosos com média de idade de 72,5 anos ($\pm 8,3$). A predominância foi de sujeitos do sexo feminino (74,1%), e casados (60,3%), a média de anos de escolaridade foi de 10,0 anos e desvio padrão de 4,0, o que corresponderia a ensino médio incompleto.

A maioria tinha uma renda entre três e quatro salários mínimos (37,9%). Destacase que (24,1%) dos idosos eram tabagistas, (22,4%) consumiam álcool e (39,7%) praticavam atividade física regularmente.

Os dados referentes à caracterização da amostra encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 – Características dos pacientes estudados.

Característica	n=58
Idade, anos	
média±DP	72,5±8,3
mínimo a máximo	60 a 90
Sexo feminino, n ^o (%)	43 (74,1)
Situação conjugal, n ^o (%)	
casado	35 (60,3)
viúva	16 (27,6)
separado/divorciado	7 (12,1)
Anos de escolaridade	
média±DP	10,0±4,0
mínimo a máximo	3 a 16
Renda, n ^o (%)	
1 a 2 SM	21 (36,2)
3 a 4 SM	22 (37,9)
5 a 6 SM	12 (20,7)
≥ 8 SM	3 (5,2)
Tabagismo, n ^o (%)	14 (24,1)
Consome álcool, n ^o (%)	13 (22,4)
Pratica atividade física, n ^o (%)	23 (39,7)

Os dados são apresentados como média±desvio-padrão (DP), e valores mínimo a máximo ou contagens e percentuais.

SM: salário mínimo.

8.2. DISTRIBUIÇÃO DO VOLUME DOS HIPOCAMPOS E DESFECHOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS

O volume dos hipocampos apresenta distribuição assimétrica positiva com média de 3694 mm³ (\pm 1174) e valores mínimo de 1691 mm³ e máximo de 6524 mm³, conforme apresentado na figura 11 abaixo:

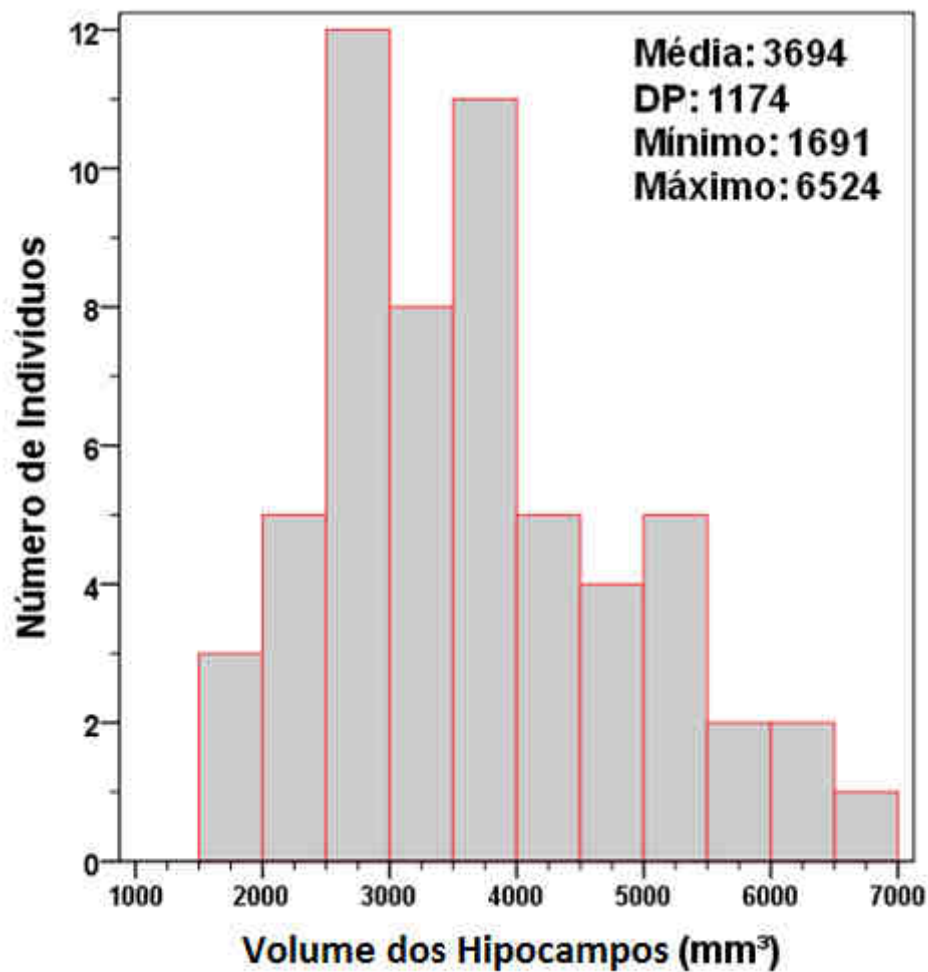


Figura 11 - Histograma representando a distribuição do volume dos hipocampos, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.

A figura 12 mostra o volume do corte do encéfalo apresentando distribuição assimétrica positiva com média de 8,2 μL ($\pm 0,9$) e valores mínimo de 6,1 μL e máximo de 10,6 μL .

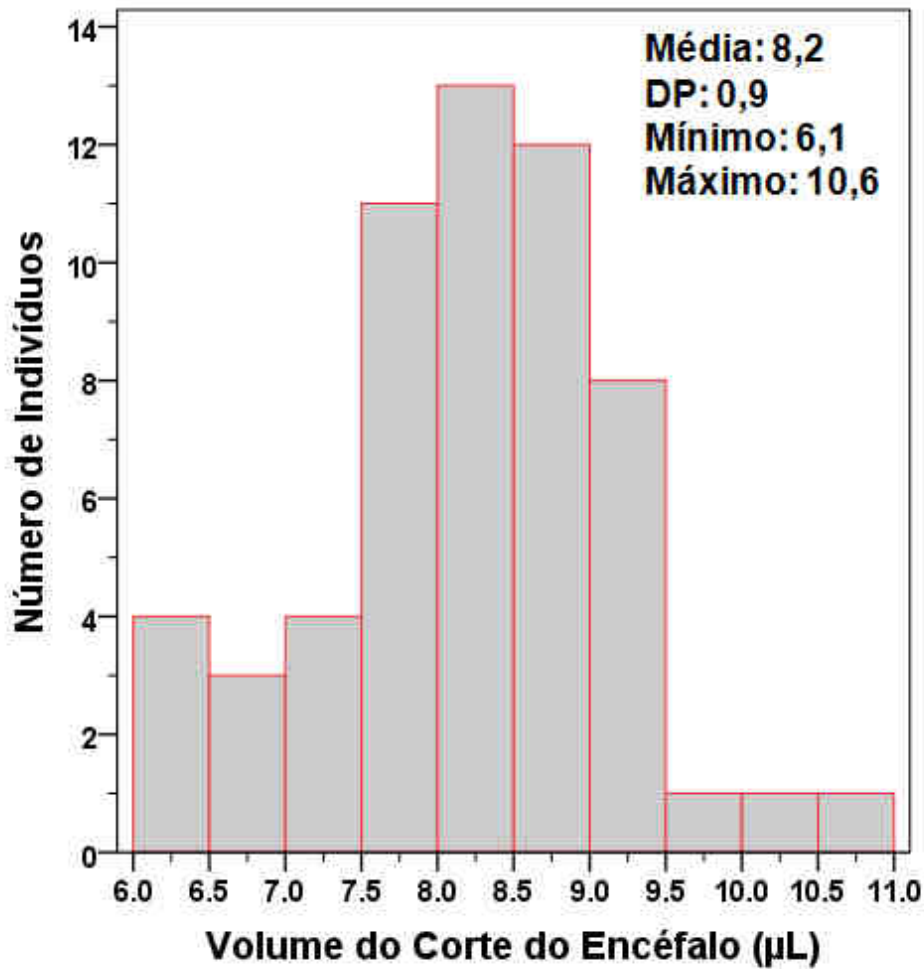


Figura 12 – Histograma representando a distribuição do volume do corte do encéfalo, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.

A BAF apresenta distribuição assimétrica positiva com média de 13,5 ($\pm 2,9$) e valores mínimo de 8 e máximo de 18, conforme demonstrado na figura 13 a seguir:

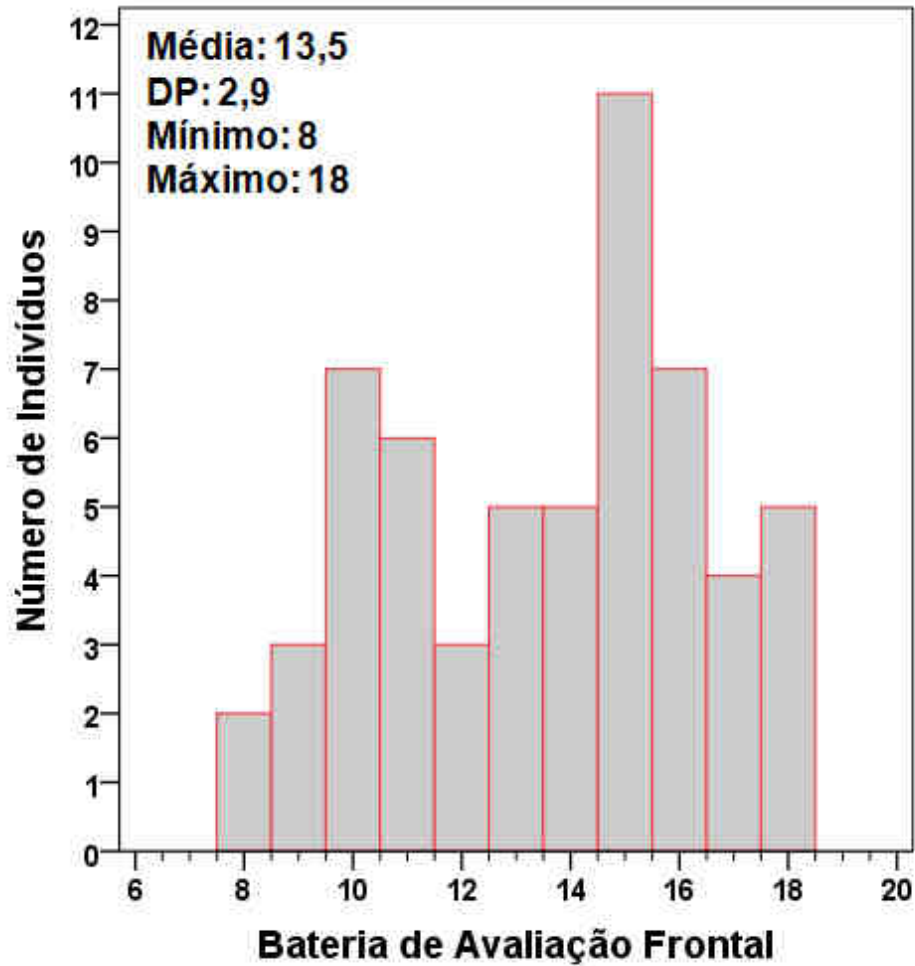


Figura 13 – Histograma representando a distribuição da Bateria de Avaliação Frontal, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.

A WMS-III apresenta distribuição assimétrica positiva com média de 72,9 ($\pm 7,0$) e valores mínimo de 60 e máximo de 105, conforme mostra a figura 14 abaixo:

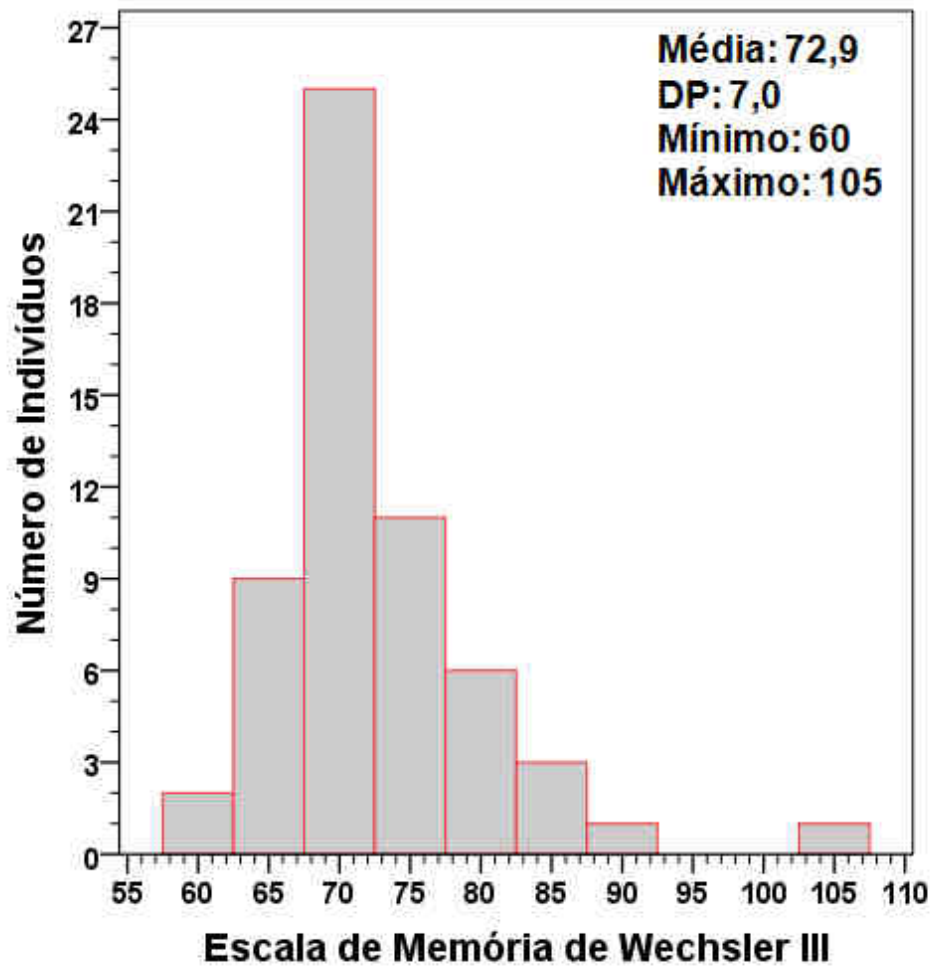


Figura 14– Histograma representando a Escala de Memória Wechsler III, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.

A figura 15 mostra a GDS apresentado distribuição assimétrica positiva com média de 11,5 ($\pm 5,3$) e valores mínimo de 3 e máximo de 28.

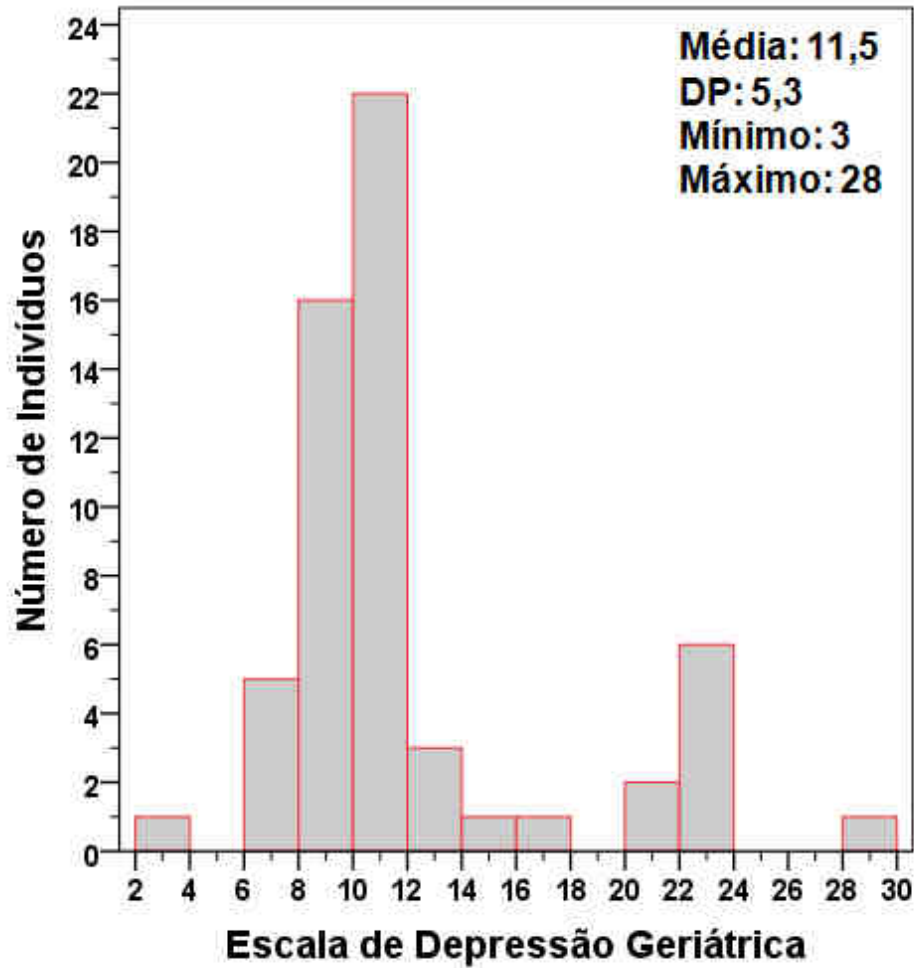


Figura 15 – Histograma representando a Escala de Depressão Geriátrica, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.

O BAI apresenta distribuição assimétrica positiva com média de 15,0 (\pm 6,5) e valores mínimo de 3 e máximo de 33, conforme apresentado na figura 16. Apesar de haver assimetria visual em todos os histogramas a sua magnitude é pouco importante em termos analíticos.

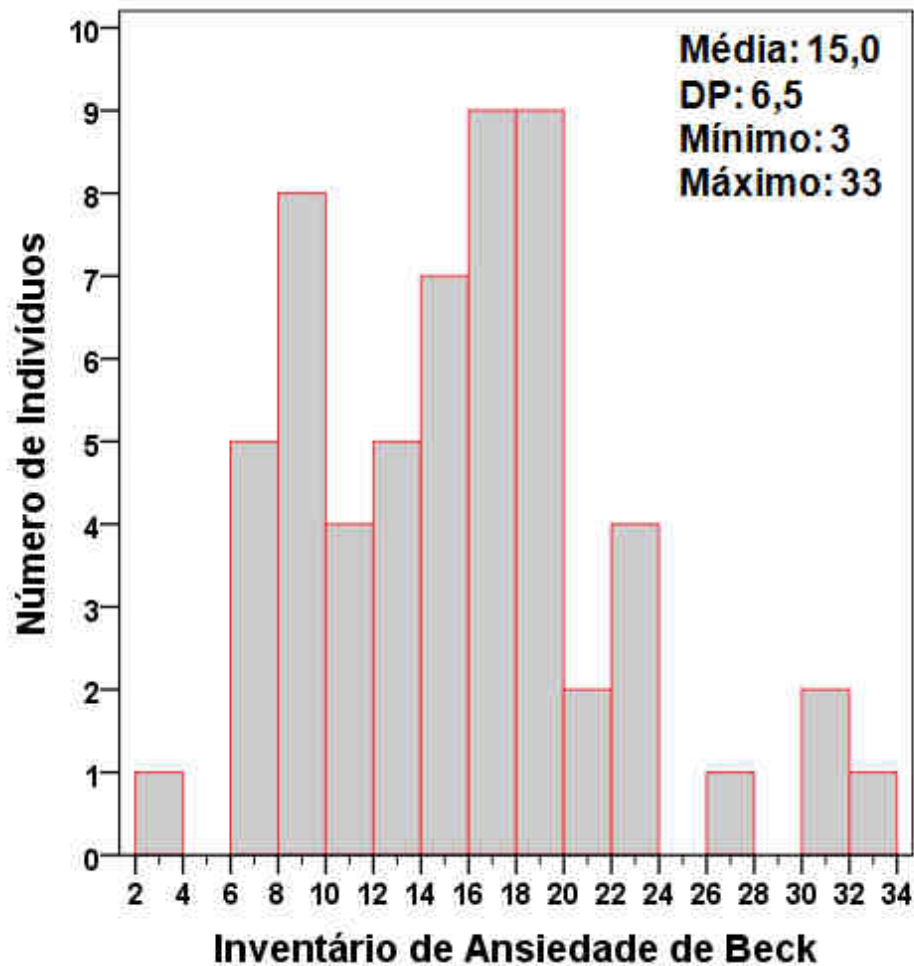


Figura 16 – Histograma representando a distribuição do Inventário de Ansiedade de Beck, apresentando média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo.

8.3 DESFECHOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS

Os dados referentes à BAF estão descritos na Tabela 4. Foi verificado que 40 dos idosos participantes do estudo apresentaram funcionamento executivo normal (69%). O déficit no funcionamento executivo foi encontrado em 18 dos idosos (31%). O ponto de corte usado neste instrumento indicador de desempenho normal é o equivalente a 12 a 18 pontos em idosos cognitivamente saudáveis, e escores menores ou iguais a 11 pontos podem indicar padrão disfuncional em regiões frontais do cérebro destes idosos (BEATO *et al.*, 2007; BEATO *et al.*, 2011), conforme apresentado a seguir.

Tabela 4 – Avaliação da função executiva no grupo amostral com o teste neuropsicológico BAF

BAF	n=58
Funcionamento executivo normal	40 (69%)
Déficit no funcionamento executivo	18 (31%)

BAF – Bateria de Avaliação Frontal

A tabela 5 sumariza os resultados da avaliação neuropsicológica da função de memória obtidos através da WMS-III, onde se identifica que 11 dos idosos participantes do estudo (18,8%) obtiveram escores de memória dentro dos padrões de normalidade (médio e médio inferior). Verifica-se o maior percentual de idosos (55,4%) no limite da normalidade, isto é, 32 dos idosos mostraram desempenho em nível inferior, já fora do normal. O déficit no desempenho da memória foi evidenciado em 15 dos idosos (25,8%).

Tabela 5 – Avaliação de memória no grupo amostral com o teste neuropsicológico WMS-III

WMS-III	n=58
Médio	2 (3,4%)
Médio Inferior	9 (15,4%)
Limítrofe	32 (55,4%)
Deficitário	15 (25,8%)

WMS-III – Escala de Memória de Wechsler III
 Legenda: Escore: Médio (90-109)
 Médio Inferior (80-89)
 Limítrofe (70-79)
 Deficitário (≤ 69)

Na avaliação de sintomatologia neuropsiquiátrica foi verificado que 43 dos sujeitos participantes do estudo (74,3%) não apresentaram sintomas de depressão, 11 dos idosos (18,8%) demonstraram sintomas de depressão de gravidade progressiva e 4 dos idosos (6,9%) apresentaram sintomas de depressão de gravidade grave na GDS.

Tabela 6 – Avaliação de sintomatologia depressiva no grupo amostral com o teste GDS

GDS	n=58
Normal	43 (74,3%)
Sintomas de depressão de gravidade progressiva	11 (18,8%)
Sintomas de depressão de gravidade grave	4 (6,9%)

GDS – Escala de Depressão Geriátrica
 Legenda: Normal (0-10)
 Escore: Gravidade Progressiva (11-22)
 Gravidade Grave (23-30)

No BAI, foi verificado que 48 dos sujeitos participantes do estudo (83%) não apresentaram sintomas de ansiedade, 7 dos idosos (11,9%) demonstraram sintomas de ansiedade moderada e 3 dos idosos apresentaram sintomas de ansiedade grave (5,1%).

Tabela 7– Avaliação de sintomatologia ansiosa no grupo amostral com o teste BAI

BAI	n=58
Normal	48 (83%)
Sintomas de ansiedade moderada	7 (11,9%)
Sintomas de ansiedade grave	3 (5,1%)

BAI – Inventário de Ansiedade de Beck

Legenda: Escore: (0-11) Mínimo } Normal
 (12-19) Leve }
 (20-35) Moderado
 (36-63) Grave

8.4. RELAÇÃO ENTRE O VOLUME DOS HIPOCAMPOS E DESFECHOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS

O resultado da volumetria dos hipocampos se associou significativamente com o desempenho nas funções executivas apresentado na BAF. Houve uma associação positiva estatisticamente significativa entre as variáveis ($r = 0,65$; $P < 0,001$), ou seja, os idosos participantes do estudo que apresentam um menor volume dos hipocampos também apresentam desempenho deficitário no funcionamento executivo.

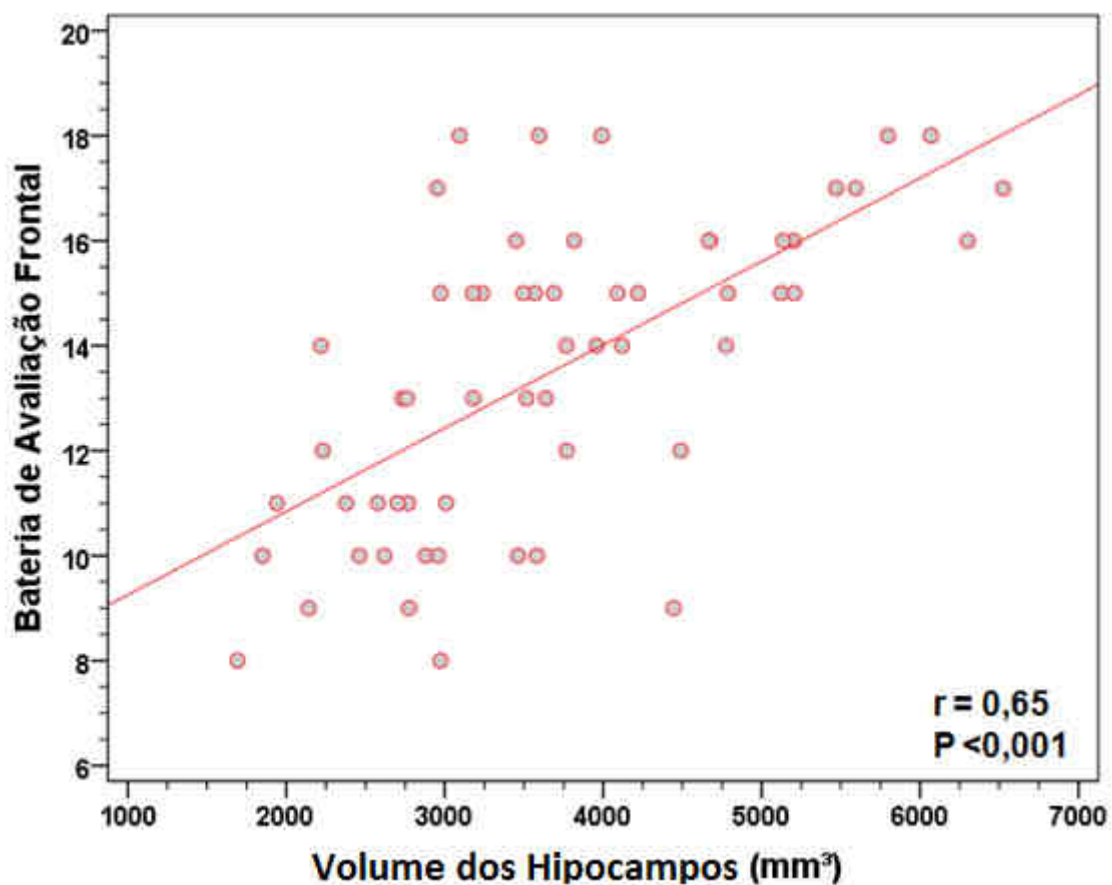


Figura 17 – Gráfico de dispersão de pontos entre o volume dos hipocampos e a Bateria de Avaliação Frontal apresentando o coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (P).

O volume dos hipocampos se associou significativamente com o desempenho da memória avaliado pela WMS-III. Houve uma associação positiva estatisticamente significativa entre as variáveis ($r = 0,48$; $P < 0,001$), ou seja, os idosos que apresentam um menor volume dos hipocampos também apresentam um menor desempenho na memória.

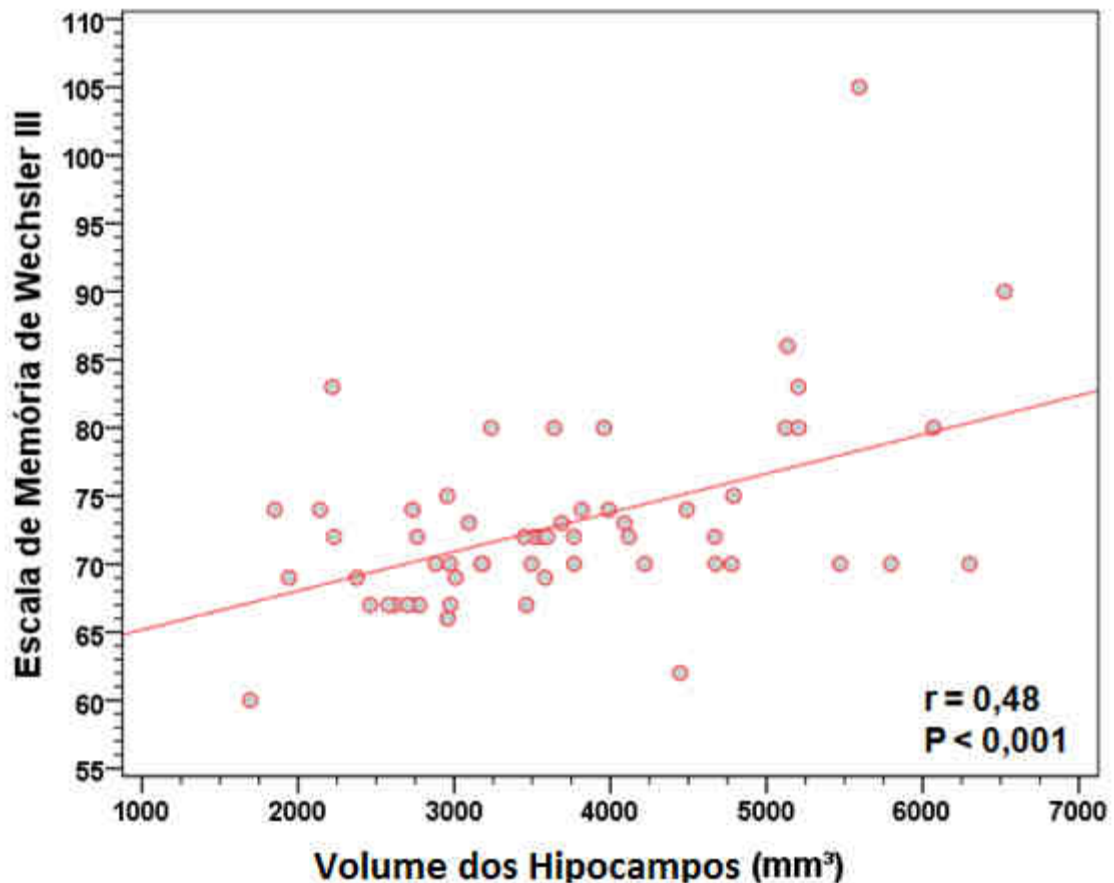


Figura 18 – Gráfico de dispersão de pontos entre o volume dos hipocampos e a Escala de Memória de Wechsler III apresentando o coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (P).

Em relação à GDS não houve associação significativa com o volume dos hipocampos ($r = -0,19$; $P = 0,16$), ou seja, os sintomas de depressão não apresentaram correlação importante (substancial ou relevante) com o volume dos hipocampos.

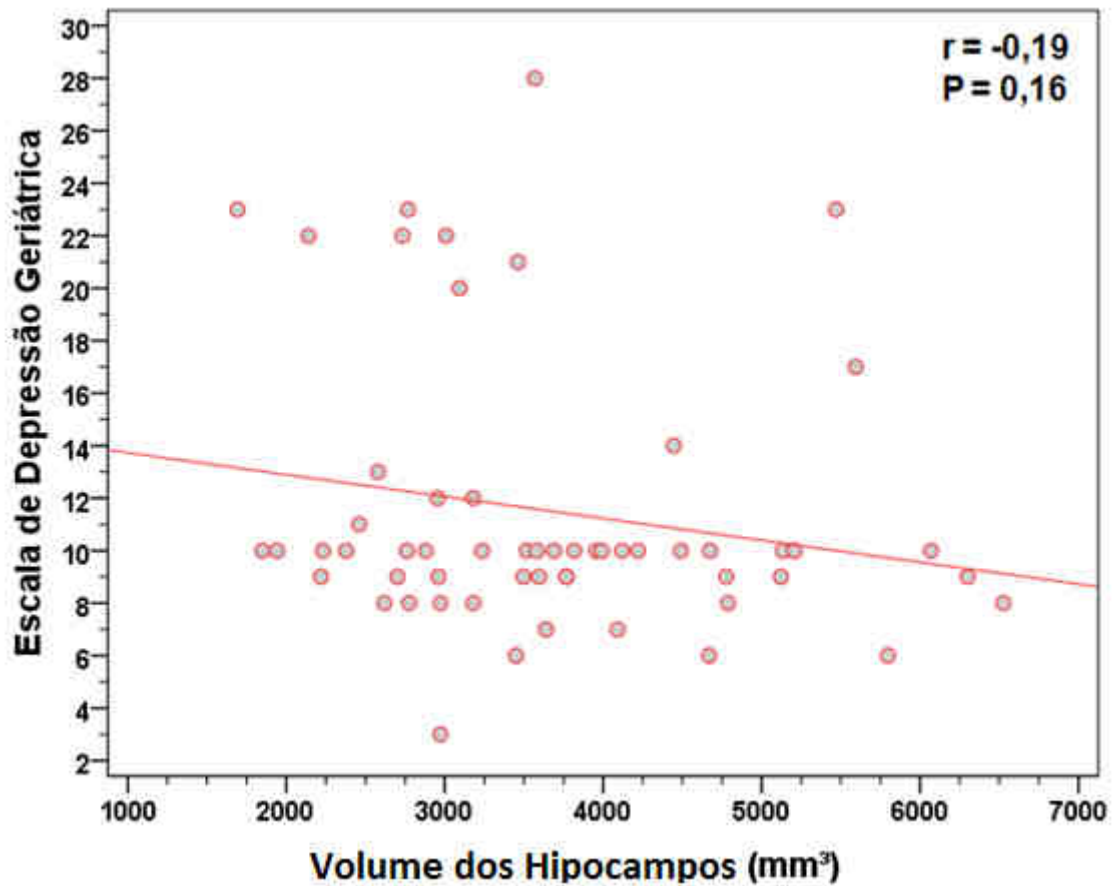


Figura 19 – Gráfico de dispersão de pontos entre o volume dos hipocampos e a Escala de Depressão Geriátrica apresentando o coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (P).

Em relação ao BAI não houve associação significativa com o volume dos hipocampos ($r = -0.21$; $P = 0,12$), ou seja, os sintomas de ansiedade não apresentaram correlação importante (substancial ou relevante) com o volume dos hipocampos.

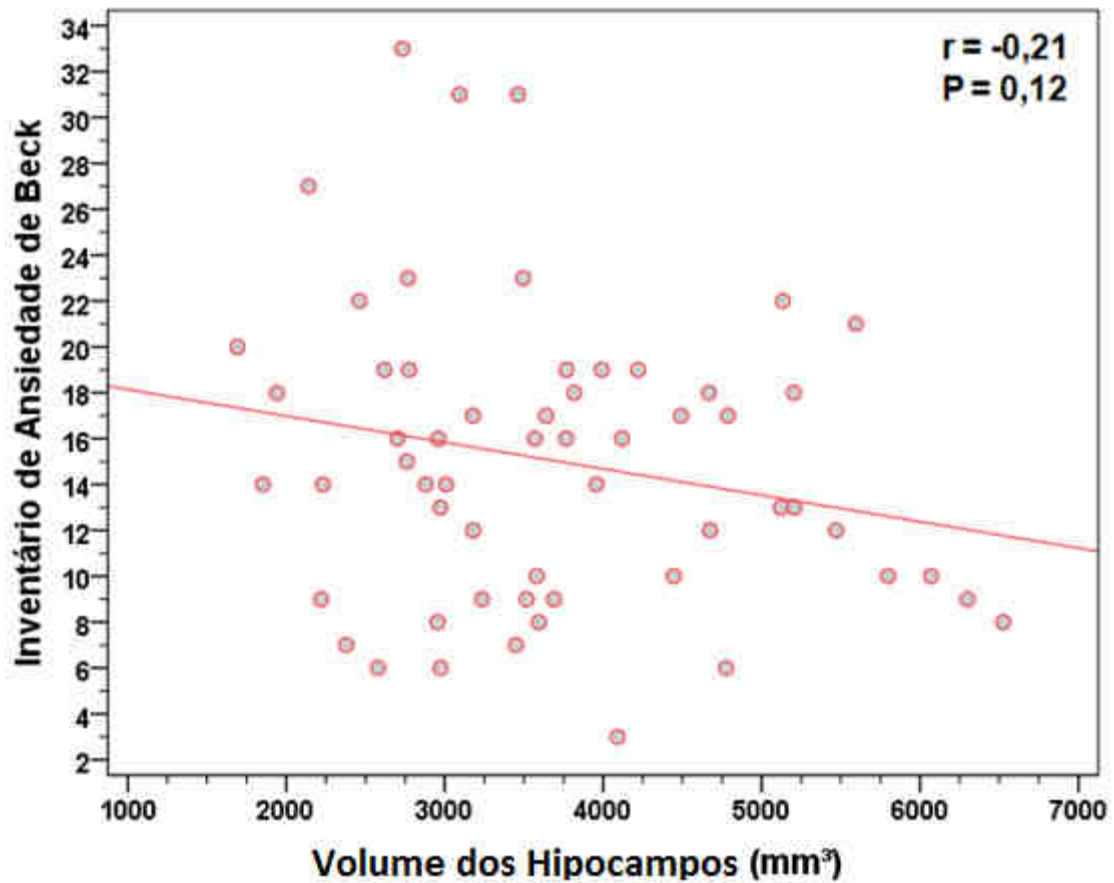


Figura 20 – Gráfico de dispersão de pontos entre o volume dos hipocampos e o Inventário de Ansiedade de Beck apresentando o coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (P).

8.5. VOLUME DOS HIPOCAMPOS E DESFECHOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS ATRAVÉS DO MODELO DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA APRESENTANDO COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO AJUSTADOS (*PART CORRELATION*)

A tabela sinaliza que existe uma correlação de magnitude moderada (r parcial = 0,65; $P < 0,001$) entre o volume dos hipocampos e o desempenho das funções executivas, bem como o desempenho de memória (r parcial = 0,48; $P < 0,001$), ou seja, o tamanho dos hipocampos está relacionado com os desfechos cognitivos. No entanto, o volume dos hipocampos não apresentou correlação importante (substancial ou relevante) com os desfechos comportamentais, ou seja, o tamanho dos hipocampos não está relacionado com os sintomas de depressão e ansiedade. Os dados referentes ao Modelo de Regressão Linear Múltipla com coeficientes de correlação ajustados encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8– Coeficientes de correlação entre o volume dos hipocampos e desfechos cognitivos e comportamentais (n=58).

Desfechos cognitivos e comportamentais	Modelo			
	1	2	3	4
BAF	0,65 (<0,001)	0,63 (<0,001)	0,65 (<0,001)	0,42 ^a (0,002)
WMS-III	0,48 (<0,001)	0,43 (0,001)	0,48 (<0,001)	0,45 ^b (0,001)
GDS	-0,19 (0,16)	-0,15 (0,25)	-0,19 (0,16)	-0,12 ^c (0,39)
BAI	-0,21 (0,12)	-0,22 (0,10)	-0,22 (0,096)	-0,16 ^d (0,27)

Os dados representam coeficientes de correlação e significâncias estatísticas entre parêntese. BAF: Bateria de Avaliação Frontal; WMS-III: Escala de Memória Wechsler III; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; GDS: Escala de Depressão Geriátrica.

Modelos: [1]: não ajustado; [2]: usando como ajuste a razão volume hipocampos/corte do volume do encéfalo; [3]: ajustado por corte do volume do encéfalo no Modelo de Regressão Linear Múltipla; [4a]: ajustado por corte do volume do encéfalo, idade, sexo, renda, escolaridade, WMS-III, BAI e GDS; [4b]: ajustado por corte do volume do encéfalo, idade, sexo, renda, escolaridade, BAI, GDS; [4c]: ajustado por corte do volume do encéfalo, idade, sexo, renda, escolaridade, BAI; [4d]: ajustado por corte do volume do encéfalo, idade, sexo, renda, escolaridade, GDS.

9. DISCUSSÃO

Avaliação cognitiva e de neuroimagem em idosos constitui um processo complexo e dinâmico, devido aos tênues limites entre o processo normal de envelhecimento, o CCL e as manifestações iniciais das demências, as quais admitem grande variação individual.

Além disso, as mudanças cognitivas e cerebrais em idosos saudáveis não são estáticas e nem lineares e sofrem influências neurobiológicas, genéticas, estilo de vida (nível educacional, cultura), aspectos morfológicos, como o volume cerebral e o volume hipocampal e funcionais, como a reserva cognitiva. Hertzog *et al.*, (2008) referem que o estilo de vida pode potencialmente proteger a cognição. Por exemplo, tem sido demonstrado que a estimulação mental frequente conduz a uma melhor função cognitiva (WILSON *et al.*, 2012), especialmente com a memória episódica. No entanto, mais estudos são necessários para uma maior compreensão das bases cerebrais e funcionais em idosos.

O processo de envelhecimento é acompanhado de declínio no desempenho de algumas funções cognitivas, dentre elas as funções executivas e a memória, que foram abordadas neste estudo. Por outro lado, a ressonância magnética estrutural tem sido especialmente utilizada para diferenciar idosos saudáveis e com DA, baseando-se nas medidas de volume do hipocampo e córtex entorrinal (JACK *et al.*, 2000; DICKERSON *et al.*, 2001). Com aplicação de morfometria baseada em voxel, medidas da substância cinzenta cerebral é possível prever a conversão de CCL para DA (BOZZALI *et al.*, 2006; WHITWELL *et al.*, 2007). No entanto, o entendimento anatômico e estrutural dos volumes cerebral e hipocampal não permitem a compreensão do processo de envelhecimento como um todo.

A identificação precoce de idosos em risco de prejuízo cognitivo durante o envelhecimento é crítico para otimizar o tratamento, para retardar ou evitar um diagnóstico clínico de demência devido à DA (SLOANE *et al.*, 2002; CUMMINGS *et al.*, 2007). Desta forma, o diagnóstico contínuo de DA foi recentemente reconceitualizado para enfatizar o diagnóstico clínico de DA como estágio final da doença, e o foco mudou para a caracterização de marcadores biológicos e cognitivos em uma fase pré-clínica que pode identificar com segurança as pessoas em alto risco de desenvolverem DA clínico (JACK *et al.*, 2011; SPERLING *et al.*, 2011). Esta fase pré-clínica, durante a qual mudanças cognitivas sutis estão ocorrendo em alguns idosos aparentemente saudáveis, pode ser bastante longa e durar muitos anos (AMIEVA *et al.*, 2008; JOHNSON *et al.*, 2009; WILSON *et al.*, 2011;

WILSON *et al.*, 2012). Idosos cognitivamente saudáveis que estão vivenciando declínio cognitivo sutil, dentro da normalidade, podem estar passando por mudanças cerebrais patológicas clinicamente silenciosas durante esta fase (MORMINO *et al.*, 2009; JACK *et al.*, 2010a; JACK *et al.*, 2010b; BENNETT *et al.*, 2012). Pensa-se que uma dessas mudanças cerebrais, a atrofia hipocampal, ocorra mais tarde nesta sequência (SPERLING *et al.*, 2011), e quando é associada com déficit cognitivo evidente, pode marcar a transição da saída da fase pré-clínica.

Portanto, em nosso estudo, correlacionamos os resultados da volumetria hipocampal com os resultados dos desfechos cognitivos e comportamentais em um grupo de idosos. Procuramos relacionar a volumetria hipocampal com as funções neuropsicológicas (memória e funções executivas), e sintomas de depressão e ansiedade em idosos cognitivamente normais. A seguir são discutidos estes achados, procurando correlacionar o volume hipocampal, a cognição, o comportamento e as variáveis sócio-demográficas (idade, sexo, nível de escolaridade e renda) nestes idosos participantes do estudo.

Nossos resultados mostram que o tamanho dos hipocampos se correlaciona com o funcionamento da memória, isto é, a diminuição da estrutura cerebral hipocampal correlaciona-se com um pior desempenho da memória episódica, e a integridade dos hipocampos correlaciona-se com melhor desempenho da memória episódica. Particularmente, no envelhecimento, a memória é uma das primeiras funções a declinar, sendo as regiões hipocampais de extrema importância para o funcionamento da memória episódica, o que explica a associação entre a atrofia do hipocampo e um pior desempenho da memória episódica.

A associação entre atrofia hipocampal em idosos com CCL e DA é bem estabelecida em estudos transversais e longitudinais prospectivos (MUNGAS *et al.*, 2002; CHETELAT e BARON, 2003; JACK *et al.*, 2010a; JACK *et al.*, 2010b; RISACHER *et al.*, 2010; SPERLING *et al.*, 2011; VAN ROSSUM *et al.*, 2012). A tendência atual, nos estudos de ressonância magnética estrutural com o foco no volume de diferentes regiões cerebrais, como o hipocampo, tem buscado compreender a associação entre as mudanças no volume desta estrutura (perda de volume hipocampal) e o declínio cognitivo, particularmente na tarefa de memória, em indivíduos idosos com DA, CCL e controles (APOSTOLOVA *et al.*, 2010; KRAMER, 2010; KOVACEVIC *et al.*, 2009; RAJI *et al.*, 2009; VILLAIN *et al.*, 2008; VAN DER FLIER *et al.*, 2004).

No entanto, poucas informações existem na literatura em relação à volumetria do hipocampo em idosos com declínio cognitivo associado à idade. Ainda não está clara a

associação entre atrofia hipocampal e função cognitiva em idosos cognitivamente saudáveis, tanto em estudos transversais como longitudinais prospectivos. Em alguns estudos, foi observado que a perda de volume mesial temporal, incluindo área hipocampal, mostra associação com a função cognitiva em idosos considerados cognitivamente normais (MU *et al.*, 1999; TISSERAND *et al.*, 2000; RAZ *et al.*, 2005; TUPLER *et al.*, 2007; KRAMER *et al.*, 2007; HEAD *et al.*, 2008; WALHOVD *et al.*, 2011; ROSANO *et al.*, 2012, FLEISCHMAN *et al.*, 2013), entretanto, outros estudos mostraram que essa associação é fraca ou não presente (RAZ *et al.*, 1997; GOOD *et al.*, 2001; VAN PETTEN, 2004; LO *et al.*, 2011; LEMAITRE *et al.*, 2012).

Em uma extensa revisão e meta-análise feita por Van Petten (2004) foi observada uma considerável variabilidade através dos estudos. A correlação mais encontrada entre volume do hipocampo e desempenho de memória em 33 estudos, mostrou baixa significância, levando à conclusão de que essa correlação é fraca, no entanto, foi uma revisão que envolveu adultos em geral, sem considerar só idosos. Esses estudos que procuram correlacionar longitudinalmente o volume cerebral com mudanças na cognição, usaram diferentes métodos de imagem, de amostra de idosos e de avaliação neuropsicológica, o que dificulta comparar os resultados.

Os mecanismos subjacentes à cognição no envelhecimento ainda não estão claros, os resultados inconsistentes das pesquisas podem refletir as diferenças em como o volume do cérebro foi obtido, se foi e como foi feita a correção entre hipocampo e volume total do cérebro (VAN PETTEN, 2004), qual método usado para os resultados da avaliação cognitiva, como foi estabelecida a amostra de idosos, qual o conceito de normalidade estabelecido? Segundo Kramer *et al.* (2007), ainda não se sabe, com precisão, qual o grau de atrofia pode ser atribuído a idosos normais.

Em nosso estudo, observou-se uma correlação de magnitude moderada (r parcial = 0,48; $p < 0,001$) ajustada pelo volume do corte do encéfalo, entre o volume do hipocampo e o desempenho de memória em indivíduos idosos cognitivamente normais, ou seja, o tamanho do hipocampo está relacionado com funcionamento da memória.

Para avaliação do desempenho da memória, usamos a Escala de Memória de Wechsler III que investiga a retenção de novas informações, tendo como objetivo principal a avaliação da integridade funcional da região temporal mesial, particularmente dos hipocampos (YASSUDA *et al.*, 2010). Em relação ao desempenho da memória, o nosso estudo demonstrou que 55,4 % dos idosos apresentaram desempenho de memória no limite

inferior da média, isto é, já com riscos de desenvolver déficits, e 25,8% nível deficitário, ou seja, já com alteração da memória.

Estudos de neuroimagem e neuropsicológicos têm demonstrado que as conexões entre o córtex pré-frontal e as estruturas do lóbulo temporal medial são importantes para o funcionamento normal da memória (DICKERSON *et al.*, 2009; SHIMAMURA *et al.*, 1990; SIMONS *et al.*, 2002; SIMONS e SPIERS, 2003), e que os lobos frontais e hipocampo são especialmente vulneráveis aos efeitos da idade e processos de doença que ocorrem em idosos (MOSCOVITCH e WINOCUR, 1995; TROYER *et al.*, 1994; WEST, 1996; WU *et al.*, 2008).

Nesse estudo, os resultados observados devem ser analisados no contexto de algumas limitações metodológicas. As imagens utilizadas, neste estudo, para o cálculo da volumetria do hipocampo, tem uma espessura de corte de 3 mm. A princípio, isto poderia causar um viés nos cálculos do volume, pois o ideal seria uma espessura de corte mais fino, para aumentar a precisão da medida volumétrica do hipocampo. Porém, um estudo de Laakso *et al.*, (1997) mostrou que a diferença no cálculo do volume do hipocampo não se altera significativamente comparando em imagens com espessura de cortes de 1 mm, 3 mm, ou 5 mm. Um maior problema seria utilizar cortes de tamanhos diferentes para cada paciente, isto certamente, causaria um viés na media da volumetria, o que não ocorreu neste estudo.

Como há uma diferença entre o tamanho do encéfalo dos indivíduos idosos, uma correção das medidas absolutas do volume dos hipocampos foi realizada, com o objetivo de calcular a razão entre volume do hipocampo e volume do encéfalo. Podemos chamar este cálculo de volume do hipocampo corrigido pelo encéfalo (VHCe). Porém, como as imagens obtidas neste estudo não contemplam cortes de todo o encéfalo, foi utilizado um corte no centro do hipocampo, permitindo o cálculo da área do encéfalo nesta região. No estudo de José Osmar (no prelo) foi observado que a relação da área do corte e o volume do encéfalo se mantêm constantes. Sendo assim, utilizamos o cálculo da área de um corte do encéfalo para corrigir o volume do hipocampo. Chamaremos este novo valor calculado de volume do hipocampo corrigido pela área de um corte (VHCac). Como a correlação entre o VHCe e o VHCac é muito próximo a 1, o cálculo de correlação entre escores cognitivos e o VHCe ou o VHCac serão extremamente similares. Por isto, podemos utilizar a área de um corte do cérebro para o cálculo da razão entre o volume do hipocampo e os diferentes tamanhos de encéfalo dos idosos.

Em um estudo de revisão, De Campos Bottino (2000) sugeriu que as diferenças dos métodos volumétricos utilizados em várias pesquisas, como a espessura, o número de

cortes utilizados para delimitar as regiões de interesse (ROI), os parâmetros que definiram cada estrutura, os critérios de inclusão e de exclusão dos participantes avaliados podem, justificar, em parte, os resultados diferentes.

As funções executivas mediadas pelos lobos frontais e as funções de memória mediadas pelos lobos mesiais temporais são importantes preditores de declínios cognitivos relacionadas à idade, assim como de doenças demenciais (DICKERSON *et al.*, 2009; FERRER-CAJA *et al.*, 2002; GLISKY *et al.*, 1995; TROYER *et al.*, 1994).

West (1996) propôs uma explicação para o declínio de funções executivas durante o envelhecimento, baseando-se em evidências de que muitas das mudanças neurais ocorrem precocemente e progridem mais rapidamente nas áreas pré-frontais (RAZ *et al.*, 1998). O funcionamento executivo do lobo frontal é responsável por operações tais como: controle inibitório, flexibilidade mental e planejamento (RABBITT e LOWE, 2000) e quando ocorrem dificuldades executivas, especialmente salientadas na vida adulta tardia, podem levar a prejuízos da memória, porque o processo de recordação frequentemente depende da elaboração, planejamento e estratégia durante a memorização. A lembrança de fontes de informação e detalhes temporais de episódios passados parece ser especialmente dependente de processos executivos que são comprometidos no envelhecimento (SCHACTER *et al.*, 1991; WEST, 1996).

A BAF, utilizada em nosso estudo, avaliou as funções executivas frontais para fins de identificação e caracterização da síndrome disexecutiva (DUBOIS *et al.*, 2000; BEATO *et al.*, 2007; BEATO *et al.*, 2011). Diversos estudos demonstram que a BAF é capaz de discriminar o funcionamento cognitivo normal associado ao envelhecimento das disfunções executivas associadas a demências (DUBOIS *et al.*, 2000; KUGO *et al.*, 2007; LIPTON *et al.*, 2005; MOK *et al.*, 2004; SLACHEVSKY *et al.*, 2004).

Essa avaliação do lobo frontal foi realizada através da BAF e mostrou uma magnitude moderada (r parcial = 0,42; $P < 0,001$) ajustada pelo volume do corte do encéfalo, entre o volume do hipocampo e o desempenho das funções executivas, ou seja, o tamanho do hipocampo está relacionado com o desempenho na BAF, sugerindo que quanto menor o tamanho do hipocampo, maior a disfunção executiva, ou ainda quanto maior o tamanho do hipocampo, mais preservadas se encontram as funções executivas.

Nesse estudo, 40 participantes idosos (69%) apresentaram funcionamento executivo normal, de modo geral, eles conseguem estabelecer novas estratégias na resolução de problemas, e mantém suas atividades de vida diárias organizadas, sem maiores problemas se refletindo num adequado convívio social. De forma mais específica, o idoso

cognitivamente normal é capaz de realizar as atividades que exercia anteriormente como, por exemplo, fazer compras, ir ao banco, viajar, passear, cozinhar, dirigir, apesar da diminuição da velocidade de processamento do raciocínio.

No entanto, 18 idosos participantes do nosso estudo (31%) demonstraram déficit no funcionamento executivo e na memória episódica refletindo no comprometimento de suas atividades de vida diária e ou social. É importante salientar que esses idosos também apresentaram diminuição no volume hipocampal. Esses resultados são relevantes na medida em que demonstra, na trajetória do envelhecimento, a correlação entre volumetria hipocampal e avaliação neuropsicológica no desempenho das funções cognitivas, em especial a memória episódica e função executiva, podendo ser um fator preditivo de doença neurodegenerativa.

Em nosso estudo, os idosos participantes que apresentaram alterações hipocampais associados a baixo desempenho de memória e funcionamento executivo, provavelmente serão fortes candidatos a desenvolverem quadros demenciais. Podemos observar que esses idosos referidos anteriormente já apresentam CCL com alterações no volume dos hipocampus acompanhados por déficits cognitivos (prejuízos no desempenho de memória e no funcionamento executivo).

Nosso estudo é corroborado com pesquisas da literatura que verificaram importantes associações entre déficits de função executiva e atrofia cerebral, especialmente em regiões dos lóbulos frontal, parietal e temporal em idosos com CCL e DA (CAHN-WEINER *et al.*, 1999; THOMANN *et al.*, 2008; RABIN *et al.*, 2009; HUEY *et al.*, 2009; PA *et al.*, 2009).

Os resultados da avaliação feita pela GDS e pelo BAI mostraram que a grande maioria dos idosos avaliados em nosso estudo não apresentava sintomas depressivos (43 idosos, 74,3%), e nem sintomas de ansiedade (48 idosos, 83%).

Pelo nosso estudo, o volume do hipocampo, ajustado por corte do volume do encéfalo, não apresentou correlação importante (substancial ou relevante) com sintomas depressivos ($r = - 0,19$; $p = 0,16$) e nem com sintomas de ansiedade ($r = - 0,22$; $p = 0,096$). Vários estudos também não foram consistentes nessa relação volume hipocampal, sintomas de depressão e ansiedade. Uma limitação do estudo pode ter ocorrido pela exclusão da volumetria na região da amígdala, sendo esta região cerebral relacionada com a ansiedade. Talvez, fosse uma função da amígdala e não do hipocampo e por isso não apresentou correlação com os sintomas de ansiedade.

O estudo de Kumar *et al.*, (1993) verificou correlação positiva entre gravidade dos sintomas depressivos e atrofia cerebral total, sem considerar somente o hipocampo.

Entretanto, discrepâncias importantes ainda existem em relação à correlação entre medidas de volume hipocampal e características clínicas dos grupos de pacientes. Uma pesquisa longitudinal de Sachs-Ericsson *et al.*, (2013) constatou que idosos com depressão, de início precoce e sem demência, apresentaram mais sintomas depressivos, como pensamentos suicidas e menor apoio social. O estudo mostrou, também, maiores níveis de sintomas depressivos residuais ao longo da vida e maior decréscimo em escores cognitivos, enquanto que os idosos com depressão de início tardio e sem demência apresentaram uma diminuição no volume do hipocampo direito e da substância cinzenta, assim como um ritmo mais lento no processamento cognitivo, quando comparado aos idosos com depressão de início precoce. Em função disso, torna-se importante caracterizar as diferenças clínicas e biológicas da depressão, assim como a gravidade dos sintomas depressivos e a idade de início da doença para poder comparar o comprometimento cognitivo e estrutural dos pacientes acometidos por depressão.

Dentre os poucos estudos de neuroimagens que investigaram as associações entre medidas hipocampais e sintomas depressivos em idosos sem demências encontramos os de Ezzati *et al.*, (2013) e Geerlings *et al.*, (2012), que verificaram correlação entre o tamanho do hipocampo e sintomas de depressão, mas sem relação com déficits cognitivos. Os resultados nem sempre são consistentes entre os diferentes estudos, talvez a explicação para este fenômeno consista em amostras heterogêneas, técnicas diferentes para avaliar a volumetria, resolução diferente das imagens de ressonância magnética e inclusão ou não da região da amígdala no estudo (ÁVILA, 2008).

A comorbidade de depressão e ansiedade é amplamente difundida na população idosa (HEK *et al.*, 2011). Sintomas depressivos e episódios depressivos frequentemente coexistem com sintomas de ansiedade clinicamente significativos e transtorno de ansiedade generalizada na idade avançada (MACKENZIE *et al.*, 2011; RICHARDSON *et al.*, 2011; WOLITZKY-TAYLOR *et al.*, 2010).

Estudos recentes sugerem que há uma relação negativa entre ansiedade e cognição em idosos, mas sem relacionar a volumetria do cérebro. A pesquisa de Beaudreau *et al.*, (2013), sugere que o sintoma de ansiedade e déficit cognitivo em idosos influenciam-se mutuamente, um aumentando o outro.

Rauch *et al.*, (2006) observa-se um volume reduzido no hipocampo no transtorno de pânico, enquanto que, na ansiedade antecipatória, o córtex insular apresenta uma atividade diminuída. No estudo de Heuvel (2005), com pacientes com transtorno de pânico, verifica-se um volume reduzido e uma hiperatividade da amígdala, em comparação ao grupo controle

saudável. Portanto, há poucos ou nenhum estudo a respeito de sintomas de ansiedade associado a neuroimagem das estruturas cerebrais, particularmente o hipocampo.

Encontramos associação das variáveis sócio-demográficas (idade, sexo, renda e escolaridade) com a volumetria hipocampal, e com o desempenho da memória, foi observado que o envelhecimento tem se relacionado com alterações estruturais do cérebro, principalmente das regiões hipocampais, quanto mais velho o idoso mais atrofia cerebral e hipocampal, e pior desempenho na memória episódica, o que está de acordo com outros estudos (FLEISCHMAN *et.al.*, 2013; ROSANO *et al.*, 2012; SCHMAND *et al.*, 2011; YSTAD *et al.*, 2009). A maioria da nossa amostra foi constituída pelo sexo feminino (74,1%), visto a maior disponibilidade das idosas em participar deste estudo. Foi observado, em nosso estudo, uma associação entre as variáveis escolaridade e renda com a volumetria hipocampal e o desempenho de memória, ou seja, idosos com maior escolaridade e maior renda apresentam integridade na estrutura hipocampal e melhor desempenho no teste de memória. Conforme já citado (HERTZOG *et al.*, 2008; WILSON *et al.*, 2012) colocam que as mudanças cognitivas e cerebrais em idosos saudáveis não são estáticas e nem lineares, e sofrem influências neurobiológicas, genéticas, de estilo de vida (nível educacional, cultura), as quais podem potencialmente proteger a cognição.

Seria importante um seguimento desses idosos cognitivamente saudáveis, com queixas subjetivas de esquecimentos, participarem de um estudo longitudinal prospectivo, que permitisse avaliar anualmente os volumes hipocampal e cerebral desse grupo e seu desempenho cognitivo (memória e funcionamento executivo), juntamente com a sintomatologia depressiva e ansiosa, a fim de possibilitar a identificação de futuros idosos que desenvolverão CCL e DA.

10. CONCLUSÃO

O estudo da volumetria hipocampal em idosos com queixas de esquecimento, ajustada pela estimativa do volume do encéfalo, permitiu chegar as seguintes conclusões:

1- A volumetria dos hipocampos se correlacionou com o funcionamento executivo, isto é, quanto menor o hipocampo, maior o prejuízo executivo;

2- A volumetria dos hipocampos se correlacionou com a memória episódica, isto é, quanto menor o hipocampo, maior o déficit de memória;

3- A volumetria dos hipocampos não se correlacionou com os sintomas de depressão e de ansiedade, isto é, estes sintomas emocionais, não sofreram influências do tamanho do hipocampo;

4- A volumetria dos hipocampos se correlacionou com as variáveis sócio-demográficas: idade, sexo, anos de estudo/escolaridade, renda, isto é, idosos do sexo feminino, mais velhos, com baixa escolaridade e renda, foram os que apresentaram menor hipocampo.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULRAB, K.; HEUN, R. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *Eur Psychiatry*, v. 23, n. 5, p. 321-30, Aug 2008.

ABRISQUETA-GOMEZ, J.; BUENO, O. F.; OLIVEIRA, M. G.; BERTOLUCCI, P. H. Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurol Scand*, v. 105, n. 1, p. 51-4, Jan 2002.

ALBERT, M. S.; DEKOSKY, S. T.; DICKSON, D.; DUBOIS, B.; FELDMAN, H. H.; FOX, N. C.; GAMST, A.; HOLTZMAN, D. M.; JAGUST, W. J.; PETERSEN, R. C.; SNYDER, P. J.; CARRILLO, M. C.; THIES, B.; PHELPS, C. H. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, v. 7, n. 3, p. 270-9, May 2011.

ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 57, p. 421-426, 1999.

AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION (APA). Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive decline. *American Psychologist*, v. 53, n. 12, p. 1298-1303, 1998.

AMIEVA, H.; LE GOFF, M.; MILLET, X.; ORGOGOZO, J. M.; PERES, K.; BARBERGER-GATEAU, P.; JACQMIN-GADDA, H.; DARTIGUES, J. F. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, v. 64, n. 5, p. 492-8, Nov 2008.

APOSTOLOVA, L. G.; THOMPSON, P. M.; GREEN, A. E.; HWANG, K. S.; ZOUMALAN, C.; JACK, C. R., JR.; HARVEY, D. J.; PETERSEN, R. C.; THAL, L. J.; AISEN, P. S.; TOGA, A. W.; CUMMINGS, J. L.; DECARLI, C. S. 3D comparison of low, intermediate, and advanced hippocampal atrophy in MCI. *Hum Brain Mapp*, v. 31, n. 5, p. 786-97, May 2010.

ARGIMON, I. I. D. L.; STEIN, L. M. Habilidades cognitivas em indivíduos muito idosos: um estudo longitudinal. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 21, p. 64-72, 2005.

ARLT, S.; BUCHERT, R.; SPIES, L.; EICHENLAUB, M.; LEHMBECK, J. T.; JAHN, H. Association between fully automated MRI-based volumetry of different brain regions and neuropsychological test performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012.

ARNAIZ, E.; ALMKVIST, O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, v. 179, p. 34-41, 2003.

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

ÁVILA, R.; DE CAMPOS BOTTINO, C. M. Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva Cognitive changes update among elderly with depressive syndrome. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 28, n. 4, p. 316-20, 2006.

ÁVILA, R.; DE CAMPOS BOTTINO, C. M.; FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ, L.; CAMARGO, C.; COSENZA, R. Avaliação neuropsicológica das demências. *Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed*, p. 187-206, 2008.

BADDELEY, A. D.; WARRINGTON, E. K. Amnesia and the distinction between long-and short-term memory. *J verbal learn verb behavi*, v. 9, n. 2, p. 176-189, 1970.

BEATO, R. G.; AMARAL-CARVALHO, V.; GUIMARAES, H. C.; TUMAS, V.; SOUZA, C. P.; OLIVEIRA, G. N.; CARAMELLI, P. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 70, n. 4, p. 278-80, Apr 2012.

BEATO, R. G.; NITRINI, R.; FORMIGONI, A. P.; CARAMELLI, P. Versão brasileira da bateria de avaliação frontal (FAB). *Dement Neuropsychol*, v. 1, p. 59-65, 2007.

BEAUDREAU, S. A.; MACKAY-BRANDT, A.; REYNOLDS, J. Application of a cognitive neuroscience perspective of cognitive control to late-life anxiety. *J Anxiety Disord*, v. 27, n. 6, p. 559-66, Aug 2013.

BECK, A. T.; STEER, R. A. *Manual for the Beck anxiety inventory*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1990.

BEKINSCHTEIN, P.; CAMMAROTA, M.; IGAZ, L. M.; BEVILAQUA, L. R.; IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF- dependent phase in the hippocampus. *Neuron*, v. 53, n. 2, p. 261-77, Jan 18 2007.

BENNETT, D. A.; WILSON, R. S.; BOYLE, P. A.; BUCHMAN, A. S.; SCHNEIDER, J. A. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol*, v. 72, n. 4, p. 599-609, Oct 2012.

BESSON, J. A.; CRAWFORD, J. R.; PARKER, D. M.; EBMEIER, K. P.; BEST, P. V.; GEMMELL, H. G.; SHARP, P. F.; SMITH, F. W. Multimodal imaging in Alzheimer's disease. The relationship between MRI, SPECT, cognitive and pathological changes. *British J Psychiatr*, v. 157, n. 2, p. 216-20, 1990.

BISHOP, N. A.; LU, T.; YANKNER, B. A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, v. 464, n. 7288, p. 529-35, Mar 25 2010.

BLAIR, K. A. Aging: physiological aspects and clinical implications. *Nurse Pract*, v. 15, n. 2, p. 14-6, 18, 26-8, Feb 1990.

BLANK, K.; GRUMAN, C.; ROBISON, J. T. Case-finding for depression in elderly people: balancing ease of administration with validity in varied treatment settings. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 59, n. 4, p. 378-84, Apr 2004.

BLAZER, D. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol Med Sci*, v. 58, n. 3, p. 249-65, 2003.

BOZZALI, M.; FILIPPI, M.; MAGNANI, G.; CERCIGNANI, M.; FRANCESCHI, M.; SCHIATTI, E.; CASTIGLIONI, S.; MOSSINI, R.; FALAUTANO, M.; SCOTTI, G.; COMI, G.; FALINI, A. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, v. 67, n. 3, p. 453-60, Aug 8 2006.

BRETELER, M.M.B.; OTT, A.; HOFMAN, A. The new epidemic: frequency of dementia in the Rotterdam Study. *Pathophysiol Haemost Thromb*, v. 28, n. 3-4, p. 117-123, 1999.

BROADBENT, N. J.; SQUIRE, L. R.; CLARK, R. E. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 101, n. 40, p. 14515-20, Oct 5 2004.

BROOKS, B. L.; IVERSON, G. L.; HOLDNACK, J. A.; FELDMAN, H. H. Potential for misclassification of mild cognitive impairment: a study of memory scores on the Wechsler Memory Scale-III in healthy older adults. *J Int Neuropsychol Soc*, v. 14, n. 3, p. 463-78, May 2008.

BUCKNER, R. L. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, v. 44, n. 1, p. 195-208, Sep 30 2004.

BUNCE, D.; BATTERHAM, P. J.; MACKINNON, A. J.; CHRISTENSEN, H. Depression, anxiety and cognition in community-dwelling adults aged 70 years and over. *J Psychiatr Res*, v. 46, n. 12, p. 1662-6, Dec 2012.

CAAMANO-ISORNA, F.; CORRAL, M.; MONTES-MARTINEZ, A.; TAKKOUICHE, B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*, v. 26, n. 4, p. 226-32, 2006.

CABEZA, R.; GRADY, C. L.; NYBERG, L.; MCINTOSH, A. R.; TULVING, E.; KAPUR, S.; JENNINGS, J. M.; HOULE, S.; CRAIK, F. I. Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci*, v. 17, n. 1, p. 391-400, Jan 1 1997.

CAHN-WEINER, D. A.; SULLIVAN, E. V.; SHEAR, P. K.; FAMA, R.; LIM, K. O.; YESAVAGE, J. A.; TINKLENBERG, J. R.; PFEFFERBAUM, A. Brain structural and cognitive correlates of clock drawing performance in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, v. 5, n. 6, p. 502-9, Sep 1999

CAMACHO, M. Avaliação Neuropsicológica com Adultos Idosos: especificidades. *Rev Psicol IMED*, v. 4, n. 1, 2012.

CHAIMOWICZ, F. Health of Brazilian elderly just before of the 21st century: current problems, forecasts and alternatives. *Rev. Saúde Púb*, n. 0034-8910 (Print), p. 184-200, 19980421 DCOM- 19980421 1997.

CHARCHAT-FICHMAN, H.; CARAMELLI, P.; SAMESHIMA, K.; NITRINI, R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento Decline of cognitive capacity during aging. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 27, n. 12, p. 79-82, 2005.

CHEN, J.; MYERSON, J.; HALE, S. Age-related dedifferentiation of visuospatial abilities. *Neuropsychologia*, v. 40, n. 12, p. 2050-6, 2002.

CHETELAT, G.; BARON, J. C. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, v. 18, n. 2, p. 525-41, Feb 2003.

COHEN, N. J.; SQUIRE, L. R. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, v. 210, n. 4466, p. 207-10, 1980.

COLLIE, A.; MARUFF, P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 24, n. 3, p. 365-74, May 2000.

COSTA, D. I.; AZAMBUJA, L. S.; PORTUGUEZ, M. W.; COSTA, J. C. Avaliação neuropsicológica da criança. *J Pediatr*, v. 80, n. 2 Supl, p. 111-116, 2004.

CUMMINGS, J. L.; DOODY, R.; CLARK, C. Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology*, v. 69, n. 16, p. 1622-34, Oct 16 2007.

CUNHA, J. A. Manual da versão em português das Escalas Beck. *São Paulo: Casa do Psicólogo*, p. 11-13, 2001.

DE CAMPOS BOTTINO, C. M. Morfometria por ressonância magnética. *Rev Psiquiatr Clin*, v. 27, n. 3, p. 131-42, 2000.

DENNIS, N. A.; KIM, H.; CABEZA, R. Age-related differences in brain activity during true and false memory retrieval. *J Cogn Neurosci*, v. 20, n. 8, p. 1390-402, Aug 2008.

DEVANAND, D. P.; PRADHABAN, G.; LIU, X.; KHANDJI, A.; DE SANTI, S.; SEGAL, S.; RUSINEK, H.; PELTON, G. H.; HONIG, L. S.; MAYEUX, R.; STERN, Y.; TABERT, M. H.; DE LEON, M. J. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, v. 68, n. 11, p. 828-36, Mar 13 2007.

DICKERSON, B. C.; FECZKO, E.; AUGUSTINACK, J. C.; PACHECO, J.; MORRIS, J. C.; FISCHL, B.; BUCKNER, R. L. Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiol Aging*, v. 30, n. 3, p. 432-40, Mar 2009.

DICKERSON, B. C.; GONCHAROVA, I.; SULLIVAN, M. P.; FORCHETTI, C.; WILSON, R. S.; BENNETT, D. A.; BECKETT, L. A.; DETOLEDO-MORRELL, L. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, v. 22, n. 5, p. 747-54, Sep-Oct 2001.

DJERNES, J. K. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*, v. 113, n. 5, p. 372-387, 2006.

DRACHMAN, D. A. Aging and the brain: a new frontier. *Ann Neurol*, v. 42, n. 6, p. 819-28, Dec 1997.

DUBOIS, B.; SLACHEVSKY, A.; LITVAN, I.; PILLON, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, v. 55, n. 11, p. 1621-6, Dec 12 2000.

ELFGREN, C.; GUSTAFSON, L.; VESTBERG, S.; PASSANT, U. Subjective memory complaints, neuropsychological performance and psychiatric variables in memory clinic attendees: a 3-year follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr*, v. 51, n. 3, p. e110-4, Nov-Dec 2010.

ERICKSON, K. I.; PRAKASH, R. S.; VOSS, M. W.; CHADDOCK, L.; HEO, S.; MCLAREN, M.; PENCE, B. D.; MARTIN, S. A.; VIEIRA, V. J.; WOODS, J. A.; MCAULEY, E.; ERTAN, T.; EKER, E. Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures? *Int Psychogeriatr*, v. 12, n. 2, p. 163-72, Jun 2000.

EZZATI, A.; ZIMMERMAN, M. E.; KATZ, M. J.; LIPTON, R. B. Hippocampal correlates of depression in healthy elderly adults. *Hippocampus*, v. 23, n. 12, p. 1137-42, Dec 2013.

FAZEKAS, F.; KLEINERT, R.; OFFENBACHER, H.; SCHMIDT, R.; KLEINERT, G.; PAYER, F.; RADNER, H.; LECHNER, H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, v. 43, n. 9, p. 1683-9, Sep 1993.

FERRER-CAJA, E.; CRAWFORD, J. R.; BRYAN, J. A structural modeling examination of the executive decline hypothesis of cognitive aging through reanalysis of Crawford et al.'s (2000) data. *Aging Neuropsychol Cogn*, v. 9, n. 3, p. 231-249, 2002.

FISK, J. E.; WARR, P. Age and working memory: the role of perceptual speed, the central executive, and the phonological loop. *Psychol Aging*, v. 11, n. 2, p. 316-23, Jun 1996.

FLEISCHMAN, D. A.; YU, L.; ARFANAKIS, K.; HAN, S. D.; BARNES, L. L.; ARVANITAKIS, Z.; BOYLE, P. A.; BENNETT, D. A. Faster cognitive decline in the years prior to MR imaging is associated with smaller hippocampal volumes in cognitively healthy older persons. *Front Aging Neurosci*, v. 5, p. 21, 2013.

FOSTER, T. C. Regulation of synaptic plasticity in memory and memory decline with aging. *Prog Brain Res*, v. 138, p. 283-303, 2002.

FROTA, N. A. F.; NITRINI, R.; DAMASCENO, B. P.; FORLENZA, O. V.; DIAS-TOSTA, E.; DA SILVA, A. B.; HERRERA JUNIOR, E.; MAGALDI, R. M. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement. neuropsychol*, v. 5, n. 3, p. 146-152, 2011.

FUSTER, J. M. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*, v. 31, n. 3-5, p. 373-85, Mar-Jun 2002.

GAWRYSZEWSKI, V. P. A importância das quedas no mesmo nível entre idosos no Estado de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*, v. 56, n. 2, p. 162-7, 2010.

GAZZANIGA, M. S.; IVRY, R. B.; MANGUN, G. R.; CONSIGLIO, A. R. *Neurociência cognitiva: a biologia da mente*. Artmed, 2006. ISBN 8536306033.

GEERLINGS, M. I.; BRICKMAN, A. M.; SCHUPF, N.; DEVANAND, D. P.; LUCHSINGER, J. A.; MAYEUX, R.; SMALL, S. A. Depressive symptoms, antidepressant use, and brain volumes on MRI in a population-based cohort of old persons without dementia. *J Alzheimers Dis*, v. 30, n. 1, p. 75-82, 2012.

GLISKY, Elizabeth L.; POLSTER, Michael R.; ROUTHIEAUX, Barbara C. Double dissociation between item and source memory. *Neuropsychology*, v. 9, n. 2, p. 229-235, 1995.

GOLDBERG, E. *The executive brain : frontal lobes and the civilized mind*. Oxford ; New York: Oxford University Press, 2001. xix, 251 p. ISBN 0195140222 (alk. paper).

GOLDMAN-RAKIC, P. S. Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: the relevance of working memory. In: CARROLL, B. J., BARRETT, J. E. *Psychopathol Brain, Raven Press*, New York , p. 322-51, 1991.

GOOD, C. D.; JOHNSRUDE, I. S.; ASHBURNER, J.; HENSON, R. N.; FRISTON, K. J.; FRACKOWIAK, R. S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, v. 14, n. 1 Pt 1, p. 21-36, Jul 2001.

GREEN, R. C. Diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e outras demências. *Rio de Janeiro: Publicações Científicas*, p. 9, 2001.

GREENWOOD, P. M.; PARASURAMAN, R.; HAXBY, J. V. Changes in visuospatial attention over the adult lifespan. *Neuropsychologia*, v. 31, n. 5, p. 471-85, May 1993.

HANGGI, J.; STREFFER, J.; JANCKE, L.; HOCK, C. Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, v. 26, n. 4, p. 719-34, 2011.

HANSEEUW, B.; DRICOT, L.; KAVEC, M.; GRANDIN, C.; SERON, X.; IVANOIU, A. Associative encoding deficits in amnesic mild cognitive impairment: a volumetric and functional MRI study. *Neuroimage*, v. 56, n. 3, p. 1743-8, Jun 1 2011.

HEAD, D.; RODRIGUE, K. M.; KENNEDY, K. M.; RAZ, N. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology*, v. 22, n. 4, p. 491-507, Jul 2008.

HEK, K.; TIEMEIER, H.; NEWSON, R. S.; LUIJENDIJK, H. J.; HOFMAN, A.; MULDER, C. L. Anxiety disorders and comorbid depression in community dwelling older adults. *Int J Methods Psychiatr Res*, v. 20, n. 3, p. 157-68, Sep 2011.

HERTZOG, C.; KRAMER, A. F.; WILSON, R. S.; LINDENBERGER, U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced?. *Psychol Scien Pub Interest*, v. 9, n. 1, p. 1-65, 2008.

HIGGINS, E.; GEORGE, M. Neurociência para psiquiatria clínica: a fisiopatologia do comportamento ea doença mental. *Porto Alegre: Artmed*, 2010.

HOF, P. R.; DUAN, H.; PAGE, T. L.; EINSTEIN, M.; WICINSKI, B.; HE, Y.; ERWIN, J. M.; MORRISON, J. H. Age-related changes in GluR2 and NMDAR1 glutamate receptor subunit protein immunoreactivity in corticocortically projecting neurons in macaque and patas monkeys. *Brain Res*, v. 928, n. 1-2, p. 175-86, Feb 22 2002.

HOF, P. R.; MORRISON, J. H. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci*, v. 27, n. 10, p. 607-13, Oct 2004.

HOYL, M. T.; ALESSI, C. A.; HARKER, J. O.; JOSEPHSON, K. R.; PIETRUSZKA, F. M.; KOELFGEN, M.; MERVIS, J. R.; FITTEN, L. J.; RUBENSTEIN, L. Z. Development and testing of a five-item version of the Geriatric Depression Scale. *J Am Geriatr Soc*, v. 47, n. 7, p. 873-8, Jul 1999.

HUEY, E. D.; GOVEIA, E. N.; PAVIOL, S.; PARDINI, M.; KRUEGER, F.; ZAMBONI, G.; TIERNEY, M. C.; WASSERMANN, E. M.; GRAFMAN, J. Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology*, v. 72, n. 5, p. 453-9, Feb 3 2009.

HUIZINGA, M.; DOLAN, C. V.; VAN DER MOLEN, M. W. Age-related change in executive function: developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, v. 44, n. 11, p. 2017-36, 2006.

HULL, R.; MARTIN, R. C.; BEIER, M. E.; LANE, D.; HAMILTON, A. C. Executive function in older adults: a structural equation modeling approach. *Neuropsychology*, v. 22, n. 4, p. 508-22, Jul 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil: 2010*. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/00000008473104122012315727483985.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2013.

IZQUIERDO, I. *Memória*. Porto Alegre: Artmed, 2011.

IZQUIERDO, I.; BEVILAQUA, L. R.; ROSSATO, J. I.; BONINI, J. S.; MEDINA, J. H.; CAMMAROTA, M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci*, v. 29, n. 9, p. 496-505, Sep 2006.

IZQUIERDO, I.; MCGAUGH, J. L. Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behav Pharmacol*, v. 11, n. 7-8, p. 517-34, Nov 2000.

JACK, C. R., JR.; ALBERT, M. S.; KNOPMAN, D. S.; MCKHANN, G. M.; SPERLING, R. A.; CARRILLO, M. C.; THIES, B.; PHELPS, C. H. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, v. 7, n. 3, p. 257-62, May 2011.

JACK, C. R., JR.; KNOPMAN, D. S.; JAGUST, W. J.; SHAW, L. M.; AISEN, P. S.; WEINER, M. W.; PETERSEN, R. C.; TROJANOWSKI, J. Q. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, v. 9, n. 1, p. 119-28, Jan 2010a.

JACK, C. R., JR.; PETERSEN, R. C.; XU, Y.; O'BRIEN, P. C.; SMITH, G. E.; IVNIK, R. J.; BOEVE, B. F.; TANGALOS, E. G.; KOKMEN, E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, v. 55, n. 4, p. 484-89, Aug 22 2000.

JACK, C. R., JR.; WISTE, H. J.; VEMURI, P.; WEIGAND, S. D.; SENJEM, M. L.; ZENG, G.; BERNSTEIN, M. A.; GUNTER, J. L.; PANKRATZ, V. S.; AISEN, P. S.; WEINER, M. W.; PETERSEN, R. C.; SHAW, L. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; KNOPMAN, D. S. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, v. 133, n. 11, p. 3336-48, Nov 2010b.

JEAN, L.; SIMARD, M.; VAN REEKUM, R.; CLARKE, D. E. Differential cognitive impairment in subjects with geriatric depression who will develop Alzheimer's disease and other dementias: a retrospective study. *Intern psychogeriatr*, v. 17, n. 02, p. 289-301, 2005.

JOHNSON, D. K.; STORANDT, M.; MORRIS, J. C.; GALVIN, J. E. Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Arch Neurol*, v. 66, n. 10, p. 1254-9, Oct 2009.

KALACHE, A.; VERAS, R. P.; RAMOS, L. R. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. *Rev Saude Pub*, v. 21, p. 200-210, 1987.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. *Principles of neural science*. 4th. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2000. xli, 1414 p. ISBN 0838577016 (acid-free paper).

KANDEL, E. R.; SQUIRE, L. R. Memória: da mente às moléculas. *Artmed: Porto Alegre*, 2003.

KIZILBASH, A. H.; VANDERPLOEG, R. D.; CURTISS, G. The effects of depression and anxiety on memory performance. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 17, n. 1, p. 57-67, Jan 2002.

KOVACEVIC, S.; RAFII, M. S.; BREWER, J. B. High-throughput, fully automated volumetry for prediction of MMSE and CDR decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, v. 23, n. 2, p. 139-45, Apr-Jun 2009.

KRAMER, A. F. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*, v. 30, n. 15, p. 5368-75, Apr 14 2010.

KRAMER, J. H.; MUNGAS, D.; REED, B. R.; WETZEL, M. E.; BURNETT, M. M.; MILLER, B. L.; WEINER, M. W.; CHUI, H. C. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, v. 21, n. 4, p. 412-8, Jul 2007

KUGO, A.; TERADA, S.; ATA, T.; IDO, Y.; KADO, Y.; ISHIHARA, T.; HIKIJI, M.; FUJISAWA, Y.; SASAKI, K.; KURODA, S. Japanese version of the Frontal Assessment Battery for dementia. *Psychiatry Res*, v. 153, n. 1, p. 69-75, Sep 30 2007.

KUMAR, A.; NEWBERG, A.; ALAVI, A.; BERLIN, J.; SMITH, R.; REIVICH, M. Regional cerebral glucose metabolism in late-life depression and Alzheimer disease: a preliminary positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 90, n. 15, p. 7019-23, Aug 1 1993.

LAAKSO, M. P.; JUOTTONEN, K.; PARTANEN, K.; VAINIO, P.; SOININEN, H. MRI volumetry of the hippocampus: the effect of slice thickness on volume formation. *Magn Reson Imaging*, v. 15, n. 2, p. 263-5, 1997.

LANDINI, L.; POSITANO, V.; SANTARELLI, M. *Advanced image processing in magnetic resonance imaging*. CRC press, 2005.

LARSON, E. B.; KUKULL, W. A.; KATZMAN, R. L. Cognitive impairment: dementia and Alzheimer's disease. *Annu Rev Public Health*, v. 13, p. 431-49, 1992.

LAUNER, L. J.; ANDERSEN, K.; DEWEY, M. E.; LETENNEUR, L.; OTT, A.; AMADUCCI, L. A.; BRAYNE, C.; COPELAND, J. R.; DARTIGUES, J. F.; KRAGH-SORENSEN, P.; LOBO, A.; MARTINEZ-LAGE, J. M.; STIJNEN, T.; HOFMAN, A. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, v. 52, n. 1, p. 78-84, Jan 1 1999.

LAUTENSCHLAGER, N. T. Is it possible to prevent dementia? *Rev Bras Psiquiatr*, v. 24, p. 22-27, 2002.

LEITE, V. M. M.; CARVALHO, E. D.; BARRETO, K. M. L.; FALCÃO, I. V. Depressão e envelhecimento: estudo nos participantes do Programa Universidade Aberta à Terceira Idade. *Rev Bras Saúde Matern Infant*, v. 6, n. 1, p. 31-8, 2006.

LEMAITRE, H.; GOLDMAN, A. L.; SAMBATARO, F.; VERCHINSKI, B. A.; MEYER-LINDENBERG, A.; WEINBERGER, D. R.; MATTAY, V. S. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol Aging*, v. 33, n. 3, p. 617 e1-9, Mar 2012.

LEZAK, M. D. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, 2004.

LIMA-COSTA, M. F.; ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. Epidemiologia do envelhecimento populacional. *Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. Epidemiologia & saúde*. 6^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003.

LIPTON, A. M.; OHMAN, K. A.; WOMACK, K. B.; HYNAN, L. S.; NINMAN, E. T.; LACRITZ, L. H. Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. *Neurology*, v. 65, n. 5, p. 726-31, Sep 13 2005.

LITOVIC, J.; BRITO, F. C. *Envelhecimento*: São Paulo: Atheneu: 220 p. 2004.

LO, R. Y.; HUBBARD, A. E.; SHAW, L. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; PETERSEN, R. C.; AISEN, P. S.; WEINER, M. W.; JAGUST, W. J. Longitudinal change of biomarkers in cognitive decline. *Arch Neurol*, v. 68, n. 10, p. 1257-66, Oct 2011.

MACKENZIE, C. S.; REYNOLDS, K.; CHOU, K. L.; PAGURA, J.; SAREEN, J. Prevalence and correlates of generalized anxiety disorder in a national sample of older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, v. 19, n. 4, p. 305-15, Apr 2011.

MADIHALLY, S. V. *Principles of biomedical engineering*. Boston: Artech House, 2010

MAILLET, D.; RAJAH, M. N. Age-related changes in the three-way correlation between anterior hippocampus volume, whole-brain patterns of encoding activity and subsequent context retrieval. *Brain Res*, v. 1420, p. 68-79, Oct 28 2011.

MARCHETTI, R. L.; BOTTINO, C. M. C.; AZEVEDO, D.; MARIE, S. K. N.; CASTRO, C. C. D. Confiabilidade de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 60, p. 420-428, 2002.

MASCARENHAS, A.; MORAES, M.; GUIMARÃES, R. Depressão em idoso: elevada prevalência e baixa detecção. *Gerontologia*, v. 4, p. 30-7, 1996.

MEJIA, S.; PINEDA, D.; ALVAREZ, L. M.; ARDILA, A. Individual differences in memory and executive function abilities during normal aging. *Int J Neurosci*, v. 95, n. 3-4, p. 271-84, Sep 1998.

MIOTTO, E. C.; DE LUCIA, M.C.S.; SCAFF, M. Neuropsicologia Clínica. *Rocca*. São Paulo, 2012.

MITRUSHINA, M.; SATZ, P. Changes in cognitive functioning associated with normal aging. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 6, n. 1-2, p. 49-60, 1991.

MOK, V. C.; WONG, A.; YIM, P.; FU, M.; LAM, W. W.; HUI, A. C.; YAU, C.; WONG, K. S. The validity and reliability of chinese frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction among Chinese patients with small subcortical infarct. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, v. 18, n. 2, p. 68-74, Apr-Jun 2004.

MOL, M. E.; VAN BOXTEL, M. P.; WILLEMS, D.; JOLLES, J. Do subjective memory complaints predict cognitive dysfunction over time? A six-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 21, n. 5, p. 432-41, May 2006.

MORMINO, E. C.; KLUTH, J. T.; MADISON, C. M.; RABINOVICI, G. D.; BAKER, S. L.; MILLER, B. L.; KOEPPE, R. A.; MATHIS, C. A.; WEINER, M. W.; JAGUST, W. J. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, v. 132, n. Pt 5, p. 1310-23, May 2009.

MORRA, J. H.; TU, Z.; APOSTOLOVA, L. G.; GREEN, A. E.; AVEDISSIAN, C.; MADSEN, S. K.; PARIKSHAK, N.; HUA, X.; TOGA, A.W.; JACK, C. R. JR; SCHUFF, N.; WEINER, M. W.; THOMPSON, P. M. Automated 3D mapping of hippocampal atrophy

and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Hum brain mappi*, v. 30, n. 9, p. 2766-2788, 2009.

MOSCOVITCH, M.; WINOCUR, G. Frontal lobes, memory, and aging. *Ann N Y Acad Sci*, v. 769, n. 1, p. 119-150, 1995.

MU, Q.; XIE, J.; WEN, Z.; WENG, Y.; SHUYUN, Z. A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 20, n. 2, p. 207-11, Feb 1999.

MUNGAS, D.; REED, B. R.; JAGUST, W. J.; DECARLI, C.; MACK, W. J.; KRAMER, J. H.; WEINER, M. W.; SCHUFF, N.; CHUI, H. C. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*, v. 59, n. 6, p. 867-73, Sep 24 2002.

NAIDICH, T. P.; DANIELS, D. L.; HAUGHTON, V. M.; PECH, P.; WILLIAMS, A.; POJUNAS, K.; PALACIOS, E. Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlation. Part II. Sagittal sections. *Radiology*, v. 162, n. 3, p. 755-61, Mar 1987.

NERI, M. L. Velhice bem-sucedida: aspectos afetivos e cognitivos. *Psico-USF*, v. 9, n. 1, p. 109-110, 2004.

NHO, K.; RISACHER, S. L.; CRANE, P. K.; DECARLI, C.; GLYMOUR, M. M.; HABECK, C.; KIM, S.; LEE, G. J.; MORMINO, E.; MUKHERJEE, S.; SHEN, L.; WEST, J. D.; SAYKIN, A. J. Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*, v. 6, n. 4, p. 551-67, Dec 2012.

O'CONNOR, D. W.; POLLITT, P. A.; ROTH, M.; BROOK, P. B.; REISS, B. B. Memory complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Arch Gen Psychiatry*, v. 47, n. 3, p. 224-7, Mar 1990.

O'HARA, M. W.; HINRICHS, J. V.; KOHOUT, F. J.; WALLACE, R. B.; LEMKE, J. H. Memory complaint and memory performance in the depressed elderly. *Psychol Aging*, v. 1, n. 3, p. 208-14, Sep 1986.

OH, H.; MORMINO, E. C.; MADISON, C.; HAYENGA, A.; SMILJIC, A.; JAGUST, W. J. beta-Amyloid affects frontal and posterior brain networks in normal aging. *Neuroimage*, v. 54, n. 3, p. 1887-95, Feb 1 2011.

OLDENDORF, W. H. The use and promise of nuclear magnetic resonance imaging in epilepsy. *Epilepsia*, v. 25 Suppl 2, p. S105-17, 1984.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Revised global burden of disease (GBD) 2002 estimates. *Estimates by WHO Region and Sub-region. DALY*, 2005.

PA, J.; BOXER, A.; CHAO, L. L.; GAZZALEY, A.; FREEMAN, K.; KRAMER, J.; MILLER, B. L.; WEINER, M. W.; NEUHAUS, J.; JOHNSON, J. K. Clinical-neuroimaging

characteristics of dysexecutive mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, v. 65, n. 4, p. 414-23, Apr 2009.

PANTONI, L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis*, v. 13 Suppl 2, p. 7-10, 2002.

PARKS, C. M.; IOSIF, A. M.; FARIAS, S.; REED, B.; MUNGAS, D.; DECARLI, C. Executive function mediates effects of white matter hyperintensities on episodic memory. *Neuropsychologia*, v. 49, n. 10, p. 2817-24, Aug 2011.

PAULO, D. L. V.; YASSUDA, M. S. Queixas de memória de idosos e sua relação com escolaridade, desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade. *Rev Psiq Clín*, v. 37, n. 1, p. 23-6, 2010.

PERSSON, J.; PUDAS, S.; LIND, J.; KAUPPI, K.; NILSSON, L. G.; NYBERG, L. Longitudinal structure-function correlates in elderly reveal MTL dysfunction with cognitive decline. *Cereb Cortex*, v. 22, n. 10, p. 2297-304, Oct 2012.

PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment: where are we? *Alzheimer Dis Assoc Disord*, v. 19, n. 3, p. 166-9, Jul-Sep 2005.

PETERSEN, R. C.; STEVENS, J. C.; GANGULI, M.; TANGALOS, E. G.; CUMMINGS, J. L.; DEKOSKY, S. T. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, v. 56, n. 9, p. 1133-42, May 8 2001.

PORTUGUEZ, M.; NUNES, M. Ressonância magnética funcional. *Nunes M, Marrone. Semiologia neurológica. Porto Alegre: EDIPUCRS*, p. 579-86, 2002.

PRESTIA, A.; BOCCARDI, M.; GALLUZZI, S.; CAVEDO, E.; ADORNI, A.; SORICELLI, A.; BONETTI, M.; GEROLDI, C.; GIANNAKOPOULOS, P.; THOMPSON, P.; FRISONI, G. Hippocampal and amygdalar volume changes in elderly patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Res*, v. 192, n. 2, p. 77-83, May 31 2011.

PRINCE, J. L.; LINKS, J. M. *Medical imaging signals and systems*. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall, 2006. ISBN 0130653535.

RABBITT, P.; LOWE, C. Patterns of cognitive ageing. *Psychological Research*, v. 63, n. 3-4, p. 308-316, 2000.

RABIN, LAURA A., ANDREW J. SAYKIN, JOHN D. WEST, MARLANA J. BORGOS, HEATHER A. WISHART, KATHERINE E. NUTTER-UPHAM, LAURA A. FLASHMAN, and ROBERT B. SANTULLI. Judgement in older adults with normal cognition, cognitive complaints, MCI, and mild AD: relation to regional frontal grey matter. *Brain Imag Behav*. v. 3, n. 2, p. 212-9, 2009.

RAJI, C. A.; LOPEZ, O. L.; KULLER, L. H.; CARMICHAEL, O. T.; BECKER, J. T. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*, v. 73, n. 22, p. 1899-905, Dec 1 2009.

RAUCH, S. L.; SHIN, L. M.; PHELPS, E. A. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*, v. 60, n. 4, p. 376-82, Aug 15 2006.

RAZ, N.; GUNNING-DIXON, F. M.; HEAD, D.; DUPUIS, J. H.; ACKER, J. D. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*, v. 12, n. 1, p. 95-114, Jan 1998.

RAZ, N.; GUNNING, F. M.; HEAD, D.; DUPUIS, J. H.; MCQUAIN, J.; BRIGGS, S. D.; LOKEN, W. J.; THORNTON, A. E.; ACKER, J. D. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*, v. 7, n. 3, p. 268-82, Apr-May 1997.

RAZ, N.; LINDENBERGER, U.; RODRIGUE, K. M.; KENNEDY, K. M.; HEAD, D.; WILLIAMSON, A.; DAHLE, C.; GERSTORF, D.; ACKER, J. D. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, v. 15, n. 11, p. 1676-89, Nov 2005.

RIBEIRO, M. A. M.; PIETROBON, R. S.; ROCKEMBACH, R. A.; RATZKE, O.; COSTA, P. A. B. Prevalencia da depressão em idosos institucionalizados em tempo integral. *Rev. psiquiatr. clín.(São Paulo)*, v. 21, n. 1, p. 4-8, 1994.

RICHARDSON, T. M.; SIMNING, A.; HE, H.; CONWELL, Y. Anxiety and its correlates among older adults accessing aging services. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 26, n. 1, p. 31-8, Jan 2011.

RISACHER, S. L.; SHEN, L.; WEST, J. D.; KIM, S.; MCDONALD, B. C.; BECKETT, L. A.; HARVEY, D. J.; JACK, C. R., JR.; WEINER, M. W.; SAYKIN, A. J. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging*, v. 31, n. 8, p. 1401-18, Aug 2010.

RODRIGUEZ-ARANDA, C.; SUNDET, K. The frontal hypothesis of cognitive aging: factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals. *J Genet Psychol*, v. 167, n. 3, p. 269-87, Sep 2006.

RONDINA, J. M.; CENDES, F. Presenting a System for Semi-automatic Segmentation (NeuroLine) for MRI Volumetric Studies. *Epilepsia*, v. 46, n. 6, p. 170-170, 2005.

ROSANO, C.; AIZENSTEIN, H. J.; NEWMAN, A. B.; VENKATRAMAN, V.; HARRIS, T.; DING, J.; SATTERFIELD, S.; YAFFE, K. Neuroimaging differences between older adults with maintained versus declining cognition over a 10-year period. *Neuroimage*, v. 62, n. 1, p. 307-13, Aug 1 2012.

ROWE, J. W.; KAHN, R. L. Human aging: usual and successful. *Science*, v. 237, n. 4811, p. 143-9, Jul 10 1987.

RYU, S. Y.; KWON, M. J.; LEE, S. B.; YANG, D. W.; KIM, T. W.; SONG, I. U.; YANG, P. S.; KIM, H. J.; LEE, A. Y. Measurement of precuneal and hippocampal volumes using magnetic resonance volumetry in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol*, v. 6, n. 4, p. 196-203, Dec 2010.

- SACHS-ERICSSON, N.; CORSENTINO, E.; MOXLEY, J.; HAMES, J. L.; RUSHING, N. C.; SAWYER, K.; JOINER, T.; SELBY, E. A.; ZARIT, S.; GOTLIB, I. H.; STEFFENS, D. C. A longitudinal study of differences in late- and early-onset geriatric depression: depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning. *Aging Ment Health*, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2013.
- SALTHOUSE, T. Major issues in cognitive aging. *Oxford University Press*, 2010.
- SCHACTER, D. L. Implicit memory: History and current status. *Journal of experimental psychology: learning, memory, and cognition*, v. 13, n. 3, p. 501-18, 1987.
- SCHACTER, D. L.; KASZNIAK, A. W.; KIHLSSTROM, J. F.; VALDISERRI, M. The relation between source memory and aging. *Psychol Aging*, v. 6, n. 4, p. 559-68, Dec 1991.
- SCHACTER, D. L.; TULVING, E. Amnesia and memory research. In: CERMAK, L. S. *Human memory and amnesia*. Lawrence Erlbaum Assoc Inc, 1982.
- SCHMAND, B.; EIKELENBOOM, P.; VAN GOOL, W. A. Value of neuropsychological tests, neuroimaging, and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts. *J Am Geriatr Soc*, v. 59, n. 9, p. 1705-10, Sep 2011.
- SCHOFIELD, P. W.; MARDER, K.; DOONEIEF, G.; JACOBS, D. M.; SANO, M.; STERN, Y. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, v. 154, n. 5, p. 609-15, May 1997.
- SCOVILLE, W. B.; MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 20, n. 1, p. 11, 1957.
- SHIMAMURA, A. P.; JANOWSKY, J. S.; SQUIRE, L. R. Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia*, v. 28, n. 8, p. 803-13, 1990.
- SIMONS, J. S.; SPIERS, H. J. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, v. 4, n. 8, p. 637-48, Aug 2003.
- SIMONS, J. S.; VERFAELLIE, M.; GALTON, C. J.; MILLER, B. L.; HODGES, J. R.; GRAHAM, K. S. Recollection-based memory in frontotemporal dementia: implications for theories of long-term memory. *Brain*, v. 125, n. Pt 11, p. 2523-36, Nov 2002.
- SLACHEVSKY, A., VILLALPANDO, J. M., SARAZIN, M., HAHN-BARMA, V., PILLON, B., and DUBOIS, B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, v. 61, n. 7, p. 1104, 2004.
- SLOANE, P. D.; ZIMMERMAN, S.; SUCHINDRAN, C.; REED, P.; WANG, L.; BOUSTANI, M.; SUDHA, S. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health*, v. 23, p. 213-31, 2002.

SOUSA, R. L. D.; MEDEIROS, J. G. M. D.; MOURA, A. C. L. D.; SOUZA, C.; MOREIRA, I. F. Validade e fidedignidade da Escala de Depressão Geriátrica na identificação de idosos deprimidos em um hospital geral. *J Bras Psiquiatr*, v. 56, n. 2, p. 102-7, 2007.

SPERLING, R. A.; AISEN, P. S.; BECKETT, L. A.; BENNETT, D. A.; CRAFT, S.; FAGAN, A. M.; IWATSUBO, T.; JACK, C. R., JR.; KAYE, J.; MONTINE, T. J.; PARK, D. C.; REIMAN, E. M.; ROWE, C. C.; SIEMERS, E.; STERN, Y.; YAFFE, K.; CARRILLO, M. C.; THIES, B.; MORRISON-BOGORAD, M.; WAGSTER, M. V.; PHELPS, C. H. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, v. 7, n. 3, p. 280-92, May 2011.

SQUIRE, L. R. *Memory and brain*. Oxford University Press, 1987.

SQUIRE, L. R.; ZOLA-MORGAN, S. The medial temporal lobe memory system. *Science*, v. 253, n. 5026, p. 1380-6, Sep 20 1991.

STOPPE-JUNIOR, A.; JACOB-FILHO, W.; LOUZA-NETO, M. R. Avaliação de depressão em idosos através da "escala de Depressão em Geriatria": resultados preliminares. *Revista ABP. APAL*, v.16, n. 4, p. 149-53, 1994.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E. M.; SPREEN, O. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. Oxford University Press New York, 1998.

TEIPEL, S. J.; EWERS, M.; WOLF, S.; JESSEN, F.; KOLSCH, H.; ARLT, S.; LUCKHAUS, C.; SCHONKNECHT, P.; SCHMIDTKE, K.; HEUSER, I.; FROLICH, L.; ENDE, G.; PANTEL, J.; WILTFANG, J.; RAKEBRANDT, F.; PETERS, O.; BORN, C.; KORNHUBER, J.; HAMPEL, H. Multicentre variability of MRI-based medial temporal lobe volumetry in Alzheimer's disease. *Psychiatr Res: Neuroimag*, v. 182, n. 3, p. 244-250, 2010.

TERI, L.; MCCURRY, S. M.; LOGSDON, R. G. Memory, thinking, and aging. What we know about what we know. *West J Med*, v. 167, n. 4, p. 269-75, Oct 1997.

THOMANN, P. A.; TORO, P.; DOS SANTOS, V.; ESSIG, M.; SCHRODER, J. Clock drawing performance and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, v. 67, n. 1, p. 88-93, Jun 2008.

TISSERAND, D. J.; VISSER, P. J.; VAN BOXTEL, M. P.; JOLLES, J. The relation between global and limbic brain volumes on MRI and cognitive performance in healthy individuals across the age range. *Neurobiol Aging*, v. 21, n. 4, p. 569-76, Jul-Aug 2000.

TREVES, T. A.; VERCHOVSKY, R.; KLIMOVITZKY, S.; KORCZYN, A. D. Incidence of dementia in patients with subjective memory complaints. *Int Psychogeriatr*, v. 17, n. 2, p. 265-73, Jun 2005.

TROYER, A. K.; GRAVES, R. E.; CULLUM, C. M. Executive functioning as a mediator of the relationship between age and episodic memory in healthy aging. *Aging Cogn*, v. 1, n. 1, p. 45-53, 1994.

TROYER, A. K.; MOSCOVITCH, M.; WINOCUR, G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, v. 11, n. 1, p. 138-46, Jan 1997.

TSANG, H. L.; LEE, T. M. The effect of ageing on confrontational naming ability. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 18, n. 1, p. 81-9, Jan 2003.

TULVING, E. Episodic and semantic memory. In: TULVING, E.; DONALDSON, W. *Organization of memory*. New York, Academic Press, p. 381-403, 1972.

TUPLER, L. A.; KRISHNAN, K. R.; GREENBERG, D. L.; MARCOVINA, S. M.; PAYNE, M. E.; MACFALL, J. R.; CHARLES, H. C.; DORAISWAMY, P. M. Predicting memory decline in normal elderly: genetics, MRI, and cognitive reserve. *Neurobiol Aging*, v. 28, n. 11, p. 1644-56, Nov 2007.

VALENZUELA, M. J.; BREAKSPEAR, M.; SACHDEV, P. Complex mental activity and the aging brain: molecular, cellular and cortical network mechanisms. *Brain Res Rev*, v. 56, n. 1, p. 198-213, Nov 2007.

VAN DER FLIER, W. M.; VAN BUCHEM, M. A.; WEVERLING-RIJNSBURGER, A. W.; MUTSAERS, E. R.; BOLLEN, E. L.; ADMIRAAL-BEHOUL, F.; WESTENDORP, R. G.; MIDDELKOOP, H. A. Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *J Neurol*, v. 251, n. 6, p. 671-5, Jun 2004.

VAN DEN HEUVEL, O. A.; VELTMAN, D. J.; GROENEWEGEN, H. J.; WITTER, M. P.; MERKELBACH, J.; CATH, D. C.; VAN BALKOM, A. J.; VAN OPPEN, P.; VAN DYCK, R. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry*, v. 62, n. 8, p. 922-33, Aug 2005.

VAN HOOREN, S. A.; VALENTIEN, A. M.; BOSMA, H.; PONDS, R. W.; VAN BOXTEL, M. P.; JOLLES, J. Cognitive functioning in healthy older adults aged 64-81: a cohort study into the effects of age, sex, and education. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, v. 14, n. 1, p. 40-54, Jan 2007.

VAN PETTEN, C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, v. 42, n. 10, p. 1394-413, 2004.

VAN ROSSUM, I. A.; VOS, S. J.; BURNS, L.; KNOL, D. L.; SCHELTENS, P.; SOININEN, H.; WAHLUND, L. O.; HAMPEL, H.; TSOLAKI, M.; MINTHON, L.; L'ITALIEN, G.; VAN DER FLIER, W. M.; TEUNISSEN, C. E.; BLENNOW, K.; BARKHOF, F.; RUECKERT, D.; WOLZ, R.; VERHEY, F.; VISSER, P. J. Injury markers predict time to dementia in subjects with MCI and amyloid pathology. *Neurology*, v. 79, n. 17, p. 1809-16, Oct 23 2012.

VERHAEGHEN, P. Aging and executive control: reports of a demise greatly exaggerated. *Curr. Dir. Psychol*, v. 20, n. 3, p. 174-80, 2011.

- VILLAIN, N.; DESGRANGES, B.; VIADER, F.; DE LA SAYETTE, V.; MEZENGE, F.; LANDEAU, B.; BARON, J. C.; EUSTACHE, F.; CHETELAT, G. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, v. 28, n. 24, p. 6174-81, Jun 11 2008.
- VILLARDITA, C.; CULTRERA, S.; CUPONE, V.; MEJIA, R. Neuropsychological test performances and normal aging. *Arch Gerontol Geriatr*, v. 4, n. 4, p. 311-9, Dec 1985.
- VON STRAUSS, E.; VIITANEN, M.; DE RONCHI, D.; WINBLAD, B.; FRATIGLIONI, L. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol*, v. 56, n. 5, p. 587-92, May 1999.
- WALHOVD, K. B.; WESTLYE, L. T.; AMLIEN, I.; ESPESETH, T.; REINVANG, I.; RAZ, N.; AGARTZ, I.; SALAT, D. H.; GREVE, D. N.; FISCHL, B.; DALE, A. M.; FJELL, A. M. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol Aging*, v. 32, n. 5, p. 916-32, May 2011.
- WANG, Z.; LIANG, P.; JIA, X.; QI, Z.; YU, L.; YANG, Y.; ZHOU, W.; LU, J.; LI, K. Baseline and longitudinal patterns of hippocampal connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI. *J Neurol Sci*, v. 309, n. 1-2, p. 79-85, Oct 15 2011.
- WECHSLER, David. *WMS-III: Wechsler memory scale administration and scoring manual*. Psychological Corporation, 1999.
- WEST, R. L. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull*, v. 120, n. 2, p. 272-92, Sep 1996.
- WHITWELL, J. L.; PRZYBELSKI, S. A.; WEIGAND, S. D.; KNOPMAN, D. S.; BOEVE, B. F.; PETERSEN, R. C.; JACK, C. R., JR. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, v. 130, n. Pt 7, p. 1777-86, Jul 2007.
- WILSON, R. S.; LEURGANS, S. E.; BOYLE, P. A.; BENNETT, D. A. Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, v. 68, n. 3, p. 351-6, Mar 2011.
- WILSON, R. S.; SEGAWA, E.; BOYLE, P. A.; ANAGNOS, S. E.; HIZEL, L. P.; BENNETT, D. A. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, v. 27, n. 4, p. 1008-17, Dec 2012.
- WOLITZKY-TAYLOR, K. B.; CASTRIOTTA, N.; LENZE, E. J.; STANLEY, M. A.; CRASKE, M. G. Anxiety disorders in older adults: a comprehensive review. *Depress Anxiety*, v. 27, n. 2, p. 190-211, Feb 2010.
- WOODRUFF-PAK, D. S. *The neuropsychology of aging*. Blackwell Publishing, 1997. 1557864551 (pbk. alk. paper).
- WU, W.; BRICKMAN, A. M.; LUCHSINGER, J.; FERRAZZANO, P.; PICHIULE, P.; YOSHITA, M.; BROWN, T.; DECARLI, C.; BARNES, C. A.; MAYEUX, R.; VANNUCCI,

S. J.; SMALL, S. A. The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. *Ann Neurol*, v. 64, n. 6, p. 698-706, Dec 2008.

YASSUDA, M. S. ; FLAKS, M. K. ; PEREIRA, F. ; FORLENZA, O. V. . Avaliação neuropsicológica de idosos: demências. In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; ABREU, J. N.; MATTOS, P. (Org.). Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed, v. 1, p. 254-271, 2010.

YESAVAGE, J. A.; BRINK, T. L.; ROSE, T. L.; LUM, O.; HUANG, V.; ADEY, M.; LEIRER, V. O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1982.

YSTAD, M. A.; LUNDERVOLD, A. J.; WEHLING, E.; ESPESETH, T.; ROOTWELT, H.; WESTLYE, L. T.; ANDERSSON, M.; ADOLFSDOTTIR, S.; GEITUNG, J. T.; FJELL, A. M.; REINVANG, I.; LUNDERVOLD, A. Hippocampal volumes are important predictors for memory function in elderly women. *BMC Med Imaging*, v. 9, p. 17, 2009.

ZAMBONI, G.; DE JAGER, C. A.; DRAZICH, E.; DOUAUD, G.; JENKINSON, M.; SMITH, A. D.; TRACEY, I.; WILCOCK, G. K. Structural and functional bases of visuospatial associative memory in older adults. *Neurobiol Aging*, v. 34, n. 3, p. 961-72, Mar 2013.

ZHAO, X.; UEBA, T.; CHRISTIE, B. R.; BARKHO, B.; MCCONNELL, M. J.; NAKASHIMA, K.; LEIN, E. S.; EADIE, B. D.; WILLHOITE, A. R.; MUOTRI, A. R.; SUMMERS, R. G.; CHUN, J.; LEE, K. F.; GAGE, F. H. Mice lacking methyl-CpG binding protein 1 have deficits in adult neurogenesis and hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 100, n. 11, p. 6777-82, May 27 2003.

12. ANEXOS

ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Volumetria Do Hipocampo Por Ressonância Magnética Em Idosos E Sua Relação Com Funcionamento Cognitivo E Comportamental

Você está sendo convidado a participar deste estudo. Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas. Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar a pesquisadora responsável psicóloga Rachel Gick Fan pelo telefone (51) 99458470, ou Dr. Alexandre Rosa Franco pelo telefone (51) 81373494, ou com o Comitê de Ética desta Instituição, pelo telefone (51) 33203345.

Este estudo tem como objetivo avaliar a memória, as funções executivas e aspectos comportamentais em idosos com Transtorno Cognitivo Leve. Serão aplicados instrumentos neuropsicológicos. O envelhecimento da população brasileira torna-a vulnerável às demências, justificando a importância de identificar precocemente indivíduos com potencial risco de ser acometido por essa patologia, tornando-se um desafio na prática médica.

Rubrica Pesquisador

Rubrica Paciente

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo. Você não corre risco para sua saúde e nem desconforto.

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre o envelhecimento. Os resultados dos testes cognitivos e da ressonância magnética serão sempre

tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico ou submetido, mas você não será identificado por nome.

Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, não lhe acarretará problema algum.

Declaração:

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos e da justificativa desta pesquisa de forma clara. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, sendo que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento.

Foi me assegurado o anonimato e a confidencialidade das informações por mim prestadas durante a pesquisa ou após o término da mesma.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Compromisso.

Assinatura do Paciente Nome Data

Assinatura do Pesquisador Nome Data

Este formulário foi lido para _____
em _____/_____/_____ pelo _____
enquanto eu estava presente.

ANEXO 2. QUESTIONÁRIO DE CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS**Data:** ____/____/____**Nome:** _____**Endereço:** _____**Telefone:** _____**1. Sexo:**

1. Feminino 2. Masculino

2. Data de nascimento: ____/____/____**3. Idade:** _____**4. Estado civil atual:**

1. Solteiro/solteira
2. Casado/casada ou com companheiro/companheira
3. Separado/Separada/Divorciado/Divorciada
4. Viúvo/viúva

5. Nível de escolaridade:

1. Ensino Fundamental incompleto
2. Ensino Fundamental completo
3. Ensino Médio incompleto
4. Ensino Médio completo
5. Curso superior incompleto
6. Curso superior completo
7. Pós-Graduação

6. Quantos anos de escolaridade? _____**8. Sua renda provém de?**

1. Pensão
2. Salário
3. Ajuda de terceiros
4. Aposentadoria

9. Qual a sua renda?

1. De 1 a 2 salários mínimos
2. De 3 a 4 salários mínimos
3. De 5 a 6 salários mínimos
4. De 7 a 8 salários mínimos
5. De 9 a 10 salários mínimos
6. Mais de 10 salários mínimos

9. Mora com alguém:

1. Não
2. Sim

10. Qual era a sua profissão anterior? _____

11. Qual a sua ocupação atual:

1. Trabalhando
2. Aposentado/ Aposentada
3. Pensionista/Dona de casa

12. Realiza atividades de lazer?

1. Não
2. Sim

13. Atualmente, usa alguma medicação/remédio?

1. Sim
2. Não

Qual (is)? E para que serve(m)?

1. _____

2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

14. É fumante?

1. Não 2. Sim.

15. Costuma beber?

1. Não 2. Sim.

16. Você realiza algum tipo de atividade física?

1. Sim. Qual? _____
2. Não

17. Faz dieta alimentar?

1. Não 2. Sim.

18. O que acha da sua memória?

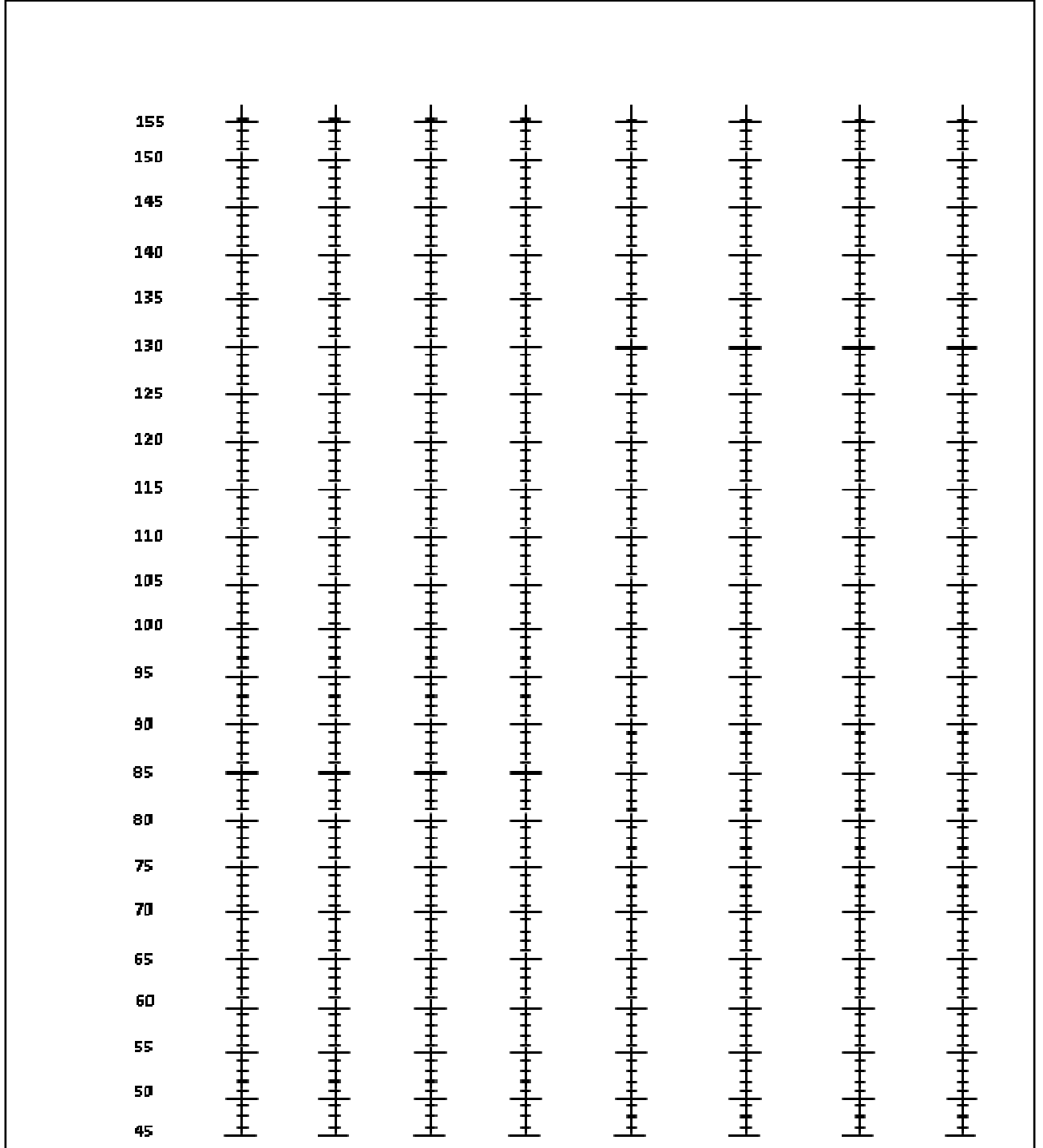
1. É ótima
2. É boa
3. É regular
4. É ruim

19. Acha que sua memória mudou com a idade? Por quê?

1. Sim 2. Não _____

ANEXO 3. ÍNDICES PRIMÁRIOS DA ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER-III (WMS-III)

Escores Índices	Auditivo Imediato	Visual Imediato	Memória Imediata	Auditivo Tardio	Visual Tardio	Reconhecimento Auditivo Tardio	Memória Geral	Memória de Trabalho
Soma dos Escores da Escala								
Escores de Índices								
Percentuais								
Intervalo de Confiança %								
Interpretação								



ANEXO 4. Bateria de Avaliação Frontal (BAF)

1) **Semelhanças:** O que tem em comum, qual é a semelhança entre: (Se falar “nada ou os dois têm casca”, dar uma dica: “as duas são...” (não ajudar nos outros itens):

- a) banana e a laranja?
- b) cadeira e mesa?
- c) rosa, orquídea e girassol?

Escore: apenas respostas de categorias (frutas, móveis, flores) são consideradas corretas.

Três corretas: 3 pontos

Duas corretas: 2 pontos

Uma correta: 1 ponto

Nenhuma correta: 0 pontos

2) **Fluência Verbal Fonêmica:** Vou marcar um minuto no meu relógio. Eu quero que você fale para mim, durante um minuto, todas as palavras que começam com a letra “S” que você conseguir lembrar, sem repetir nenhuma e sem falar nome de pessoa ou lugar (se ela não falar nada durante os primeiros cinco segundos, dar um exemplo – “suor, quê mais? Fala outra com S”, se ela repetir o exemplo, anote-o com um asterisco. Se ela ficar calada por mais de 10 segundos, estimulé-la: “qualquer palavra que comece com a letra S”):

Escore: repetições ou variações de palavras (sapato, sapateiro, sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

Mais do que nove palavras: 3 pontos

Seis a nove palavras: 2 pontos

Três a cinco palavras: 1 ponto

Menos de três palavras: 0 ponto

3) **Sequência Motora:** Agora vou fazer uns gestos com minha mão, preste atenção. Execute devagar (com a mão esquerda, se a pessoa for destra e vice-versa), três vezes

seguidas a sequência motora de Luria: punho-lado-palma (punho e palma virados para baixo e lado com o dedão para cima). “viu? Então, agora você faz isso com sua mão direita (se ela for destra), primeiro junto comigo e depois você sozinho”. Execute três vezes a sequência junto com a pessoa. Não mude para outra posição da mão enquanto ela não tiver executando alguma (ainda que seja errada não corrija, fale nada). Só execute, não verbalize a sequência. Se você errar, comece a sequência de novo. “Agora faça sozinho” (passar para frente não importa quantos acertos). Faça com que ele execute a sequência seis vezes.

Com examinador:

Sequência 1:

Sequência 2:

Sequência 3:

Sozinho:

Sequência 1:

Sequência 2:

Sequência 3:

Sequência 4:

Sequência 5:

Sequência 6:

Escore:

Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3 pontos

Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2 pontos

Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1 ponto

Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0 pontos

4) **Instruções Conflitivas:** Agora quando eu bater na mesa 1 vez (bata 1 vez), você vai bater 2 (peça que ele bata). Execute 3 sequências treino 1-1-1, se ele errar 2 sequências não precisa continuar. Agora, quando eu bater 2 (bata), você vai bater só 1 (peça que ele bata). Execute 3 sequências treino 2-2-2, se ele errar 2 sequências não precisa continuar. Executar a sequência:

1	1	2	1	2	2	2	1	1	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Escore:

Nenhum erro: 3 pontos

Um ou dois erros: 2 pontos

Mais de dois erros: 1 ponto

Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0 pontos

5) **Vá-não-vá:** Agora vai ser diferente: quando eu bater 1 vez (bata 1 vez), você também vai bater 1 (peça que ele bata). Execute 3 sequências treino 1-1-1, se ele errar 2 sequências não precisa continuar. Mas, quando eu bater 2 (bata), você não bate nenhuma. Execute 3 sequências treino 2-2-2, se ele errar 2 sequências não precisa continuar. Executar a sequência:

1	1	2	1	2	2	2	1	1	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Escore:

Nenhum erro: 3 pontos

Um ou dois erros: 2 pontos

Mais de dois erros: 1 ponto

Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0 pontos

6) **Preensão:** Agora eu quero que você sente virado para ao lado. Continue sentado e coloque suas mãos em cima dos joelhos com as palmas viradas para cima. Não pegue na minha mão depois de falar coloque suas mãos próximas às dele e vá aproximando até encostar uma palma na outra. Se ele pegar (agarrar) suas mãos tente de novo, falando “agora, não pegue nas minhas mãos”.

Escore:

Paciente não pega as mãos do examinador: 3 pontos

Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2 pontos

Paciente pega as mãos sem hesitação: 1 ponto

Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0 ponto

ANEXO 5. A Escala de Depressão Geriátrica (EDG)

1. Você está satisfeito com a sua vida?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
2. Abandonou muitos de seus interesses e atividades?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
3. Sente que a sua vida está vazia?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
4. Sente-se freqüentemente aborrecido?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
5. Você tem muita fé no futuro?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
6. Tem pensamentos negativos?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
7. Na maioria do tempo está de bom humor?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
8. Tem medo que algo de mal vá lhe acontecer?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
9. Sente-se feliz na maioria do tempo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
10. Sente-se freqüentemente desamparado, adoentado?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
11. Sente-se freqüentemente intranquilo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
12. Prefere ficar em casa em vez de sair?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
13. Preocupa-se muito com o futuro?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
14. Acha que tem mais problemas de memória que os outros?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
15. Acha bom estar vivo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
16. Fica freqüentemente triste?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
17. Sente-se inútil?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
18. Preocupa-se muito com o passado?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
19. Acha a vida muito interessante?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
20. Para você é difícil começar novos projetos?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
21. Sente-se cheio de energia?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
22. Sente-se sem esperança?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
23. Acha que os outros tem mais sorte que você?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
24. Preocupa-se com coisas sem importância?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
25. Sente freqüentemente vontade de chorar?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
26. É difícil para você concentrar-se?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
27. Sente-se bem ao despertar?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
28. Prefere evitar as reuniões sociais?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
29. É fácil para você tomar decisões?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
30. O seu raciocínio está tão claro quanto antigamente?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

ESCORE: (/30)

ANEXO 6. Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pode suportar	Gravemente Difícilmente pode suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto afogueado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

PEARSON

Copyright © 1991 by NCS Pearson, Inc.
Copyright © 1993 Aaron T. Beck - Tradução para a Língua Portuguesa
Todos os direitos reservados.

Casa do
Psicólogo®

© 2001 Casapsi Livraria e Editora Ltda
Tradução e adaptação brasileira.
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para
qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
BAI é um logotipo da NCS Pearson, Inc.

----- Mensagem encaminhada -----

De: Mirna Wetters Portuguez mirna@puhrs.br
Para: rachelgf@terra.com.br rachelgf@terra.com.br, Alexandre Rosa Franco alexandre.franco@puhrs.br
CC:
Assunto: ENC: Neuropsychologia Submission Confirmation
Data: 30/03/2014 22h07min50s UTC

De: ees.nsy.0.283d31.784cdae2@eesmail.elsevier.com [ees.nsy.0.283d31.784cdae2@eesmail.elsevier.com] em nome de Neuropsychologia (ELS) [neuropsychologia@elsevier.com]
Enviado: domingo, 30 de março de 2014 17:29
Para: Mirna Wetters Portuguez
Assunto: Neuropsychologia Submission Confirmation

Neuropsychologia
Title: COGNITIVE AND BEHAVIOR FUNCTIONING IN ELDERLY AND ITS RELATIONSHIP TO HIPPOCAMPAL VOLUME
Authors: Rachel G Fan, M.D.; Mirna W Portuguez, Ph.d; Alexandre R Franco, Ph.d
Article Type: Research Paper - NPRC

Dear Dr. Portuguez,

Your submission entitled "COGNITIVE AND BEHAVIOR FUNCTIONING IN ELDERLY AND ITS RELATIONSHIP TO HIPPOCAMPAL VOLUME" has been received by Neuropsychologia.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/nsy/>.

If you have forgotten your password please click the "Send Password" link on the Login page.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal. Please do not hesitate to contact me if you have any queries.

Kind regards,

Neuropsychologia

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>
Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

COGNITIVE AND BEHAVIOR FUNCTIONING IN ELDERLY AND ITS RELATIONSHIP TO HIPPOCAMPAL VOLUME

ABSTRACT

We correlated the hippocampal volumetry with performance in cognitive and behavioral functioning in a group of elderly subjects. The study sample consisted of elderly adults that had undergone the hippocampal volumetry by Magnetic Resonance Imaging (MRI) at the Center of Diagnostic Imaging in the Hospital São Lucas PUCRS. From these patients, 58 participants with complaints of forgetfulness, aged 60 years or older, were invited to take part of the study. The tests used to assess behavioral and cognitive functions were: Wechsler Memory Scale - III (WMS-III), Frontal Assessment Battery (FAB), Geriatric Depression Scale (GDS) and the Beck Anxiety Inventory (BAI). The results demonstrated correlation ($r=0.65$; $P < 0.001$) between hippocampal volume and performance of executive tasks, as well as with the episodic memory performance ($r=0.48$; $P < 0.001$). However, the hippocampal volume was not correlated with behavioral outcomes (depression and anxiety). There was a correlation between the volume of the hippocampus, episodic memory, and the socio-demographic variables: age, gender, income and years of education.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI), hippocampus volumetry, aging, executive functions, memory, behavior, depression and anxiety symptoms.

1. INTRODUCTION

In recent decades, there has been a significant increase in life expectancy of the world population, as well as a population growth of old-aged adults. It is estimated that by 2050, Brazil will have the fifth largest elderly population in the world, and it is projected life expectancy to be around 81 years. (BRAZILIAN INSTITUTE OF GEOGRAPHY AND STATISTICIS [IBGE], 2010). The increasing aging of the Brazilian population causes important impact on the social and economic fields, on health conditions and the prevalence of morbidity among the elderly.

The process of healthy aging is accompanied by a gradual decline in some cognitive abilities, particularly those related to executive functioning and episodic memory, as well as anatomical changes in neural structures, such as the reduction of total brain volume. Nowadays, a major challenge when it comes to cognition in the elderly is to establish the boundaries between normal and pathological. Recent studies on healthy aging demonstrate that the hippocampal volume decreases in late adulthood and this phenomenon presents relation with cognitive decline.

Imaging techniques, particularly MRI have allowed good results in several studies with cognitive healthy elderly subjects, addressing the reduction of hippocampal volume and its association with cognitive deficits, particularly on tasks of memory (FLEISCHMAN *et al.*, 2013; ZAMBONI *et al.*, 2013; ROSANO *et al.*, 2012; YSTAD *et al.*, 2009; KRAMER *et al.*, 2007; TISSERAND *et al.*, 2000). Behavioral changes such as symptoms of depression and anxiety may also influence the performance in cognitive functions during aging (BUNCE *et al.*, 2012).

Brain aging, the neuropsychological assessment of cognitive functions (memory and executive functions), and behavioral aspects such as symptoms of depression and anxiety, as well as neuroimaging through hippocampal volumetry by structural MRI, will be correlated in this study.

2. METHODS

2.1. Participants

The study population consisted of elderly aged 60 or older who had undergone the examination of Magnetic Resonance Imaging (MRI) at the Center for Diagnostic Imaging,

Hospital São Lucas, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) from September 2011 to November 2012.

This is a cross-sectional study for which some MRI examinations were selected where the main complaint of the elderly to their doctor (one of the reasons, among other findings on clinical examination, to undergo the hippocampal volumetry) was "forgetfulness".

The calculation of the sample size studied was obtained considering an error type I of $\alpha = 0.05$ and a statistical power of 90 % ($\beta = 0.10$), it was estimated that the sample size required to detect Pearson's linear correlation of a magnitude greater than or equal to 0.40 ($r \geq 0.40$) was 58 elderly adults with a mean age of 72.5 years (± 8.3). There was a predominance of female (74.1%) and married (60.3%) subjects; the average schooling time was 10.0 years and standard deviation of 4.0, which corresponds to incomplete high school.

Most subjects (37.9%) had an income between three and four minimum wages (US\$ 928.2 to US\$ 1237.6 on 03/08/2014). It is noteworthy that 24.1% were smokers 22.4 % consumed alcohol and 39.7 % practiced regular physical activity. Data concerning the demographics of the sample are shown in Table 1.

Subjects who had neurological diseases associated with extra-hippocampal lesions; such as focal cerebral strokes, neoplasia or post-traumatic gliotic scars and vascular disease were excluded from the study. Subjects with serious psychiatric illness such as psychosis or schizophrenia; abuse or dependence of psychoactive substances, hypothyroidism, undergoing cancer chemotherapy, patients with severe hearing or visual impairment, which could interfere in the evaluation, and those with mental disabilities, were also excluded. Images with many artifacts or excessive atrophy of the frontal lobe were excluded.

The subjects were submitted to the socio-demographic characteristics questionnaire to assess the criteria for inclusion and exclusion, as well as, evaluating the relevant data for this study. The elderly in the sample were assessed by neuropsychological tests for memory, executive functions, and behavioral scales for depression and anxiety symptoms. The results were correlated with the MRI that examined the hippocampal anatomy (volume) previously done.

This project was approved by the Ethics Committee of PUCRS (12/05754), and all participants signed an informed consent.

2.2. Neuropsychological Measurements

The method used in this study consisted of applying the Wechsler Memory Scale (WMS-III), which in the current version assesses episodic memory, the Frontal Assessment Battery (FAB) to assess the executive functions, the Geriatric Depression Scale (GDS) to assess depression symptoms and the Beck Anxiety Inventory (BAI) to assess anxiety symptoms.

2.3. Image Acquisition and Hippocampal Volumetric Measurements

All images were obtained at The Imaging Diagnostic Center located within the Hospital São Lucas at PUCRS. The images were collected on a Siemens Magnetom Vision Plus 1.5 T MR. An one IR (Inversion Recovery) sequence was used to collect the T1 structural images that were used for calculating the volumetry of hippocampus. The parameters used in the IR sequence were: TR=7520 ms, TE = 60 ms, TI = 200 ms, Flip Angle = 180, thickness = 3.0 mm, spacing = 0.9 mm, oblique coronal slices. This permits evaluation of the shape and thickness of the cortical layer and the intermingling of the white matter. In the coronal plane, the IR sequence evaluated the hippocampus allowing the detailing of the white and gray layers, identification of side grooves, parahippocampal gyrus of the amygdala, mammillary bodies and fornices. When obtained in the oblique axial plane along the long axis of the hippocampus, this allows detailing of the anterior portions of the hippocampus, temporal pole and amygdala.

Volumetric measurements of the hippocampus were performed through a semiautomatic process with the use of the Neuroline Software (RONDINA & CENDES, 2005). With the use of a free drawing tool, regions of interest (ROIs) of the hippocampi were drawn. The software then estimates the boundaries of the hippocampus and visually inspected to ensure that the borders were correctly set. The volume of the hippocampus was measured from its head to the initial portion of the tail.

The sequence was obtained in the coronal plane and allows, likewise the T1 volumetric acquisition, anatomic definitions of the internal architecture of the hippocampi, as well as the thickness of the cortical layer and the spatial orientation of the adjacent gyri and grooves. This sequence was also used for volumetric assessments of the hippocampi, amygdala, entorhinal cortex and other limbic structures. Because of this, in the description seen below, we included the appropriate sequence for the design of structures that had their volumes calculated quantitatively.

To statistically adjust the volume of the hippocampus relative to the size of the brain, the area of the brain in one cut was measured. The image chosen for the area calculation was the cut passing through the center of the hippocampus. The same technique and software used to calculate the volume of the hippocampus was used to calculate the area of the slice.

2.4. Statistical Analysis

The relationship between cognitive and behavioral scores (CBS) with hippocampal volume (HV) as performed through four different statistical models. The first model (1) was a simple persons correlation of the CBS and hippocampal volume. Model two (2) consisted of instead using the HV in the correlation analysis; the ratio of the HV and the area of the brain in one cut was used (i.e. adjusted value). In the third model (3), the correlation score between CBS and HV was adjusted using multiple linear regression model, were the variable of no interest was the area of the brain in one cut. Finally, correlations between CBS and HV were adjusted by several scores, in which they are indicated in Table 3.

3. RESULTS

3.1. General Characteristics

The sample consisted of 58 elderly subjects with an average age of 72.5 years (± 8.3) (Table 1). There was a predominance of female (74.1%) and married (60.3%) subjects; the average years of education was 10.0 (± 4.0), which corresponds to incomplete high school. Most subjects (37.9%) had an income between three and four times the Brazilian minimum wage (US\$ 928.2 to US\$ 1237.6 on 03/08/2014). It is noteworthy that 24.1% were active smokers, 22.4% consumed alcohol, and 39.7% practiced regular physical activities.

The FAB (DUBOIS *et al.*, 2000; BEATO *et al.*, 2007; BEATO *et al.*, 2012) revealed that 40 of the individuals participating in the study had normal executive functioning (69%). The deficit in executive functioning was found in 18 of the respondents (31%). The cutting point used in this instrument indicating normal performance is equivalent to 12 points or higher in cognitively healthy elderly subjects, scores lower or equal to 11 points may indicate dysfunctional pattern in frontal brain regions of these seniors (BEATO *et al.*, 2007; BEATO *et al.*, 2012). The WMS-III (WECHSLER, 1999) indicated that 11 elderly participants (18.8%) obtained scores within the normal memory ranges (middle and lower middle, scores between 109 and 80). The highest proportion of subjects (55.4%) were in the

limit of normality, that is, 32 of the elderly showed performance on the lower level, outside the normal (score below 80). A deficit in memory performance was evidenced in 15 of the elderly (25.8%), with a score below 70. Evaluating neuropsychiatric symptoms, it was verified that 43 of the participants in the study (74.3%) had no symptoms of depression, while 11 elderly (18.8%) showed symptoms of depression of increasing severity and 4 of the elderly (6.9 %) showed symptoms of severe depression in the GDS (YESAVAGE *et al.*, 1982; STOPPE-JUNIOR *et al.*, 1994). In the BAI (BECK & STEER, 1990; CUNHA, 2001), it was verified that 48 of the participants in the study (83%) had no symptoms of anxiety, 7 of the elderly (11.9%) showed symptoms of mild anxiety and 3 of the elderly showed symptoms of severe anxiety (5.1%).

The table 3 indicates that there is a correlation of moderate magnitude (partial $r = 0.65$, $P < 0.001$) between hippocampal volume and performance of executive functions, and memory performance (partial $r = 0.48$, $P < 0.001$), that is, the size of the hippocampus is associated with cognitive outcomes. However, the volume of the hippocampus showed no significant correlation (substantial or significant) with the behavioral outcomes, namely, the size of the hippocampus is not related to the symptoms of depression and anxiety. The data relating to Multiple Linear Regression Model with adjusted correlation coefficients are shown in Table 3.

4. DISCUSSION

Cognitive and neuroimaging assessment in the elderly is a complex and dynamic process, due to the tenuous boundaries between the normal aging process, MCI and early manifestations of dementia, which admit large individual variation.

In our study, we correlated the measured hippocampal volumetry with the results of the cognitive and behavioral outcomes in a group of elderly subjects. In this context that the present study is inserted, we sought to relate hippocampal volumetry with neuropsychological functions (memory and executive functions), symptoms of depression and anxiety and the socio-demographic variables (age, sex, level of education and income) in cognitively normal elderly.

Our results show that the size of the hippocampus is correlated with memory function, that is, the decrease in hippocampal brain structure correlates with a worse performance of episodic memory, and the integrity of the hippocampus correlates better with episodic memory performance. Particularly in aging, memory is one of the first functions to decline, and the hippocampal regions are of extreme importance for the functioning of

episodic memory, which explains the association between hippocampal atrophy and poorer episodic memory performance.

The association between hippocampal atrophy in elderly with MCI and AD is well established in prospective cross-sectional and longitudinal studies (MUNGAS *et al.*, 2002; CHETELAT & BARON, 2003; JACK *et al.*, 2010a; JACK *et al.*, 2010b; RISACHER *et al.*, 2010; SPERLING *et al.*, 2011; VAN ROSSUM *et al.*, 2012).

However, there is little information in the literature regarding the volumetry of the hippocampus in elderly patients with cognitive decline associated with age. It is not yet clear the association between hippocampal atrophy and cognitive function in healthy elderly subjects, both in cross-sectional and longitudinal prospective studies. In some studies, it was observed that the loss of mesial temporal volume, including hippocampal area, shows association with cognitive function in elderly people considered cognitively normal (MU *et al.*, 1999; TISSERAND *et al.*, 2000; RAZ *et al.*, 2005; TUPLER *et al.*, 2007; KRAMER *et al.*, 2007; HEAD *et al.*, 2008; WALHOVD *et al.*, 2011; ROSANO *et al.*, 2012), however, other studies have shown that this association is weak or not present (RAZ *et al.*, 1997; GOOD *et al.*, 2001; VAN PETTEN, 2004; LO *et al.*, 2011; LEMAITRE *et al.*, 2012).

In our study, we observed a correlation of moderate magnitude (partial $r = 0.48$, $p < 0.001$) adjusted by the volume of the brain cut, between hippocampal volume and memory performance in cognitively normal elderly individuals, i.e., the size of the hippocampus is associated with memory functioning.

To assess memory performance we used the WMS-III, which investigates the retention of new information, having as main objective the evaluation of the functional integrity of the mesial temporal region particularly the hippocampus (YASSUDA *et al.*, 2010). Regarding memory performance, our study showed that 55.4% of the elderly had memory performance at the lower limit of the average, i.e., already at risk of developing deficits and 25.8% deficit level, i.e., already memory impairment.

In this study the observed results should be analyzed in the context of some methodological limitations. The images used in this study for calculation of the volumetric of the hippocampus have a section thickness of 3 mm. At first, this could cause a bias in the calculation of the volume, since the ideal would be a thinner slice thickness to increase the accuracy of volume measurement of the hippocampus. However, a study by Laakso *et al.* (1997) showed that the difference in the calculation of the volume of the hippocampus does not change significantly compared to images of sections with a thickness of 1 mm, 3 mm or 5 mm. A more significant problem would be the use of cuts of different sizes for each patient;

this would certainly cause a bias in the average of the volumetry, which did not occur in this study.

As there is a difference between the size of the brain of elderly individuals, a correction of the absolute volume measurements of the hippocampus was performed in order to calculate the ratio between hippocampal volume and volume of the brain. We call this calculation hippocampal volume corrected by the brain (VHCE). However, as the images obtained in this study do not include cuts of whole brain, a cut in the center of the hippocampus, allowing the calculation of the area of the brain in this region, was used. In an internal study within our group, it was observed that the relation of the sectional area and volume of the brain remains constant (data not published). Therefore, we use the calculation of a cut area of the brain to correct the volume of the hippocampus. We will call this new value calculated hippocampal volume corrected by the area of a cut (HVAC). As the correlation between VHCE and VHCAC is very close to 1, the calculation of correlation between cognitive scores and VHCE or VHCAC will be extremely similar. Therefore, we can use the area of a section of the brain to calculate the ratio between the volume of the hippocampus and the different sizes of the elderly brain.

The FAB, used in our study, evaluated the frontal executive functions to the identification and characterization of the disexecutive syndrome. Several studies demonstrate that FAB is capable of discriminating normal cognitive functioning associated with aging of executive dysfunctions associated to dementia (DUBOIS *et al.*, 2000; LIPTON *et al.*, 2005; SLACHEVSKY *et al.*, 2004).

This assessment of the frontal lobe showed a moderate magnitude (partial $r = 0.42$, $p < 0.001$) adjusted by the volume of the brain cut, between hippocampal volume and performance of executive functions, i.e., the size of the hippocampus is associated with performance in FAB, suggesting that the smaller the size of the hippocampus, greater executive dysfunction, or the larger the size of the hippocampus, more preserved executive functions.

In this study, 40 elderly participants (69 %) presented normal executive functioning, in general, they can establish new strategies in solving problems, and maintain their activities and daily life organized without major problems reflecting in an appropriate social interaction. More specifically, the cognitively normal elder is able to perform the activities previously done, i.e., shopping, going to the bank, traveling, walking, cooking, driving, despite the decline in processing speed of thought.

However, 18 elderly participants in our study (31 %) demonstrated deficits in executive functioning and episodic memory negatively affecting their activities of daily living and/or social. It is important to note that these individuals also showed a decrease in hippocampal volume. These results are relevant in that it demonstrates the trajectory of aging, the correlation between hippocampal volume and performance of neuropsychological assessment of cognitive functions, especially executive function and episodic memory, and may be a predictive factor for cognitive impairment.

In our study, elderly participants who showed hippocampal changes associated to poor memory performance and executive functioning are likely to develop dementia. We can observe that these individuals mentioned before already have MCI with changes in the volume of the hippocampus accompanied by cognitive deficits (impairments in the performance of memory and executive functioning).

Our study is corroborated with literature research that found significant associations between deficits in executive function and brain atrophy, especially in regions of the frontal lobe, parietal and temporal in elderly with MCI and AD (CAHN-WEINER *et al.*, 1999; THOMANN *et al.*, 2008; HUEY *et al.*, 2009; PA *et al.*, 2009).

The results of the evaluation by the GDS and by the BAI, showed that the vast majority of patients included in our study had no depressive symptoms (43 seniors, 74.3%), nor anxiety symptoms (48 elderly, 83%).

In our study, hippocampal volume, adjusted by cut of the brain volume, showed no significant correlation (significant or relevant) with depressive symptoms ($r = - 0.19$, $p = 0.16$) nor with anxiety symptoms ($r = - 0.22$, $p = 0.096$). Several studies have not been consistent regarding hippocampal volume, depression and anxiety symptoms.

A longitudinal study found that older adults with early-onset depression and without dementia had higher levels of residual depressive symptoms throughout life and greater decline in cognitive scores, while the elderly with late onset depression and without dementia showed a decrease in volume of the right hippocampus and gray matter, as well as a slower rate of cognitive processing compared to older adults with early-onset depression (SACHS-ERICSSON *et al.*, 2013). As a result, it becomes important to characterize the clinical and biological differences of depression, and the severity of depressive symptoms and age of onset to compare the cognitive and structural impairment of patients affected by depression.

The comorbidity of depression and anxiety is widespread in the elderly population (HEK *et al.*, 2011). Depressive symptoms and depressive episodes often coexist with

clinically significant symptoms of anxiety and generalized anxiety disorder in old age (MACKENZIE *et al.*, 2011; RICHARDSON *et al.*, 2011; WOLITZKY-TAYLOR *et al.*, 2010).

Recent studies suggest that there is a negative relation between anxiety and cognition in the elderly, but without relating the brain volumetry. A research by Beaudreau *et al.*, (2013) suggests that symptoms of anxiety and cognitive impairment in older adults mutually influence each other, one increasing the other. Therefore, there are few or no studies about anxiety symptoms associated with neuroimaging of brain structures.

We found association of socio-demographic variables (age, gender, income and education) with hippocampal volumetry, and memory performance, it was observed that aging has been associated with structural brain changes, particularly of hippocampal regions; the older the elderly, more cerebral and hippocampal atrophy, and worse performance on episodic memory, which is in agreement with other studies (FLEISCHMAN *et al.*, 2013; ROSANO *et al.*, 2012; SCHMAND *et al.*, 2011; YSTAD *et al.*, 2009). the majority of our sample consisted of females (74.1%), We observed an association between the variables of education and income with hippocampal volumetry and memory performance, i.e. elderly people with higher education and higher incomes have integrity in hippocampal structure and better performance on the memory test. Hertzog *et al.* (2008) and Wilson *et al.* (2012) state that the cognitive and brain changes in healthy elderly are not static nor linear and suffer neurobiological, genetic, lifestyle (educational level, culture) influences, which can potentially protect cognition.

It would be important to have a follow up of these cognitively healthy elderly, with subjective complaints of forgetfulness, in a prospective longitudinal study that allowed an yearly evaluation of the hippocampal and brain volume of the elderly and cognitive performance (memory and executive functioning), along with depressive and anxious symptoms in order, to enable the identification of seniors who may develop MCI and AD in the future.

5. CONCLUSION

The study on hippocampal volumetry, in elderly with complaints of forgetfulness, adjusted by the estimated brain volume, allowed the following conclusions to be reached:

1 - The volumetry of the hippocampi was correlated with executive functioning, that is, the smaller the hippocampus, the greater executive impairment;

- 2 - The volumetry of the hippocampi was correlated with the episodic memory, that is, the smaller the hippocampus, the greater memory deficit;
- 3 - The volumetry of the hippocampi did not correlate with the symptoms of depression and anxiety, that is, these emotional symptoms, did not suffer influences from the size of the hippocampus;
- 4 - The volumetry of the hippocampi, correlated with the socio - demographic variables: age, gender, years of education / schooling, income; that is, older female subjects, with lower education and income, presented the smallest hippocampus.

6. REFERENCES

- BEATO, R. G.; AMARAL-CARVALHO, V.; GUIMARAES, H. C.; TUMAS, V.; SOUZA, C. P.; OLIVEIRA, G. N.; CARAMELLI, P. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 70, n. 4, p. 278-80, Apr 2012.
- BEATO, R. G.; NITRINI, R.; FORMIGONI, A. P.; CARAMELLI, P. Versão brasileira da bateria de avaliação frontal (FAB). *Dement Neuropsychol*, v. 1, p. 59-65, 2007.
- BEAUDREAU, S. A.; MACKAY-BRANDT, A.; REYNOLDS, J. Application of a cognitive neuroscience perspective of cognitive control to late-life anxiety. *J Anxiety Disord*, v. 27, n. 6, p. 559-66, Aug 2013.
- BECK, A. T.; STEER, R. A. *Manual for the Beck anxiety inventory*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1990.
- BUNCE, D.; BATTERHAM, P. J.; MACKINNON, A. J.; CHRISTENSEN, H. Depression, anxiety and cognition in community-dwelling adults aged 70 years and over. *J Psychiatr Res*, v. 46, n. 12, p. 1662-6, Dec 2012.
- CAHN-WEINER, D. A.; SULLIVAN, E. V.; SHEAR, P. K.; FAMA, R.; LIM, K. O.; YESAVAGE, J. A.; TINKLENBERG, J. R.; PFEFFERBAUM, A. Brain structural and cognitive correlates of clock drawing performance in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, v. 5, n. 6, p. 502-9, Sep 1999.
- CHETELAT, G.; BARON, J. C. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, v. 18, n. 2, p. 525-41, Feb 2003.
- CUNHA, J. A. Manual da versão em português das Escalas Beck. *São Paulo: Casa do Psicólogo*, p. 11-13, 2001.
- DUBOIS, B.; SLACHEVSKY, A.; LITVAN, I.; PILLON, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, v. 55, n. 11, p. 1621-6, Dec 12 2000.
- FLEISCHMAN, D. A.; YU, L.; ARFANAKIS, K.; HAN, S. D.; BARNES, L. L.; ARVANITAKIS, Z.; BOYLE, P. A.; BENNETT, D. A. Faster cognitive decline in the years prior to MR imaging is associated with smaller hippocampal volumes in cognitively healthy older persons. *Front Aging Neurosci*, v. 5, p. 21, 2013.
- GOOD, C. D.; JOHNSRUDE, I. S.; ASHBURNER, J.; HENSON, R. N.; FRISTON, K. J.; FRACKOWIAK, R. S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, v. 14, n. 1 Pt 1, p. 21-36, Jul 2001.
- HEAD, D.; RODRIGUE, K. M.; KENNEDY, K. M.; RAZ, N. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology*, v. 22, n. 4, p. 491-507, Jul 2008.
- HEK, K.; TIEMEIER, H.; NEWSON, R. S.; LUIJENDIJK, H. J.; HOFMAN, A.; MULDER, C. L. Anxiety disorders and comorbid depression in community dwelling older adults. *Int J Methods Psychiatr Res*, v. 20, n. 3, p. 157-68, Sep 2011.

HERTZOG, C.; KRAMER, A. F.; WILSON, R. S.; LINDENBERGER, U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced?. *Psychological Science in the Public Interest*, v. 9, n. 1, p. 1-65, 2008.

HUEY, E. D.; GOVEIA, E. N.; PAVIOL, S.; PARDINI, M.; KRUEGER, F.; ZAMBONI, G.; TIERNEY, M. C.; WASSERMANN, E. M.; GRAFMAN, J. Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology*, v. 72, n. 5, p. 453-9, Feb 3 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil: 2010*. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/00000008473104122012315727483985.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2013.

JACK, C. R., JR.; KNOPMAN, D. S.; JAGUST, W. J.; SHAW, L. M.; AISEN, P. S.; WEINER, M. W.; PETERSEN, R. C.; TROJANOWSKI, J. Q. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, v. 9, n. 1, p. 119-28, Jan 2010a.

JACK, C. R., JR.; WISTE, H. J.; VEMURI, P.; WEIGAND, S. D.; SENJEM, M. L.; ZENG, G.; BERNSTEIN, M. A.; GUNTER, J. L.; PANKRATZ, V. S.; AISEN, P. S.; WEINER, M. W.; PETERSEN, R. C.; SHAW, L. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; KNOPMAN, D. S. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, v. 133, n. 11, p. 3336-48, Nov 2010b.

KRAMER, J. H.; MUNGAS, D.; REED, B. R.; WETZEL, M. E.; BURNETT, M. M.; MILLER, B. L.; WEINER, M. W.; CHUI, H. C. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, v. 21, n. 4, p. 412-8, Jul 2007

LAAKSO, M. P.; JUOTTONEN, K.; PARTANEN, K.; VAINIO, P.; SOININEN, H. MRI volumetry of the hippocampus: the effect of slice thickness on volume formation. *Magn Reson Imaging*, v. 15, n. 2, p. 263-5, 1997.

LEMAITRE, H.; GOLDMAN, A. L.; SAMBATARO, F.; VERCHINSKI, B. A.; MEYER-LINDENBERG, A.; WEINBERGER, D. R.; MATTAY, V. S. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol Aging*, v. 33, n. 3, p. 617 e1-9, Mar 2012.

LIPTON, A. M.; OHMAN, K. A.; WOMACK, K. B.; HYNAN, L. S.; NINMAN, E. T.; LACRITZ, L. H. Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. *Neurology*, v. 65, n. 5, p. 726-31, Sep 13 2005.

LO, R. Y.; HUBBARD, A. E.; SHAW, L. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; PETERSEN, R. C.; AISEN, P. S.; WEINER, M. W.; JAGUST, W. J. Longitudinal change of biomarkers in cognitive decline. *Arch Neurol*, v. 68, n. 10, p. 1257-66, Oct 2011.

- MACKENZIE, C. S.; REYNOLDS, K.; CHOU, K. L.; PAGURA, J.; SAREEN, J. Prevalence and correlates of generalized anxiety disorder in a national sample of older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, v. 19, n. 4, p. 305-15, Apr 2011.
- MU, Q.; XIE, J.; WEN, Z.; WENG, Y.; SHUYUN, Z. A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 20, n. 2, p. 207-11, Feb 1999.
- MUNGAS, D.; REED, B. R.; JAGUST, W. J.; DECARLI, C.; MACK, W. J.; KRAMER, J. H.; WEINER, M. W.; SCHUFF, N.; CHUI, H. C. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*, v. 59, n. 6, p. 867-73, Sep 24 2002.
- PA, J.; BOXER, A.; CHAO, L. L.; GAZZALEY, A.; FREEMAN, K.; KRAMER, J.; MILLER, B. L.; WEINER, M. W.; NEUHAUS, J.; JOHNSON, J. K. Clinical-neuroimaging characteristics of dysexecutive mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, v. 65, n. 4, p. 414-23, Apr 2009.
- RAZ, N.; GUNNING, F. M.; HEAD, D.; DUPUIS, J. H.; MCQUAIN, J.; BRIGGS, S. D.; LOKEN, W. J.; THORNTON, A. E.; ACKER, J. D. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*, v. 7, n. 3, p. 268-82, Apr-May 1997.
- RAZ, N.; LINDENBERGER, U.; RODRIGUE, K. M.; KENNEDY, K. M.; HEAD, D.; WILLIAMSON, A.; DAHLE, C.; GERSTORF, D.; ACKER, J. D. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, v. 15, n. 11, p. 1676-89, Nov 2005.
- RICHARDSON, T. M.; SIMNING, A.; HE, H.; CONWELL, Y. Anxiety and its correlates among older adults accessing aging services. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 26, n. 1, p. 31-8, Jan 2011.
- RISACHER, S. L.; SHEN, L.; WEST, J. D.; KIM, S.; MCDONALD, B. C.; BECKETT, L. A.; HARVEY, D. J.; JACK, C. R., JR.; WEINER, M. W.; SAYKIN, A. J. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging*, v. 31, n. 8, p. 1401-18, Aug 2010.
- RONDINA, J. M.; CENDES, F. Presenting a System for Semi-automatic Segmentation (NeuroLine) for MRI Volumetric Studies. *Epilepsia*, v. 46, n. 6, p. 170-170, 2005.
- ROSANO, C.; AIZENSTEIN, H. J.; NEWMAN, A. B.; VENKATRAMAN, V.; HARRIS, T.; DING, J.; SATTERFIELD, S.; YAFFE, K. Neuroimaging differences between older adults with maintained versus declining cognition over a 10-year period. *Neuroimage*, v. 62, n. 1, p. 307-13, Aug 1 2012.
- SACHS-ERICSSON, N.; CORSENTINO, E.; MOXLEY, J.; HAMES, J. L.; RUSHING, N. C.; SAWYER, K.; JOINER, T.; SELBY, E. A.; ZARIT, S.; GOTLIB, I. H.; STEFFENS, D. C. A longitudinal study of differences in late- and early-onset geriatric depression: depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning. *Aging Ment Health*, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2013.

SCHMAND, B.; EIKELENBOOM, P.; VAN GOOL, W. A. Value of neuropsychological tests, neuroimaging, and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts. *J Am Geriatr Soc*, v. 59, n. 9, p. 1705-10, Sep 2011.

SLACHEVSKY, A., VILLALPANDO, J. M., SARAZIN, M., HAHN-BARMA, V., PILLON, B., and DUBOIS, B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, v. 61, n. 7, p. 1104, 2004.

SPERLING, R. A.; AISEN, P. S.; BECKETT, L. A.; BENNETT, D. A.; CRAFT, S.; FAGAN, A. M.; IWATSUBO, T.; JACK, C. R., JR.; KAYE, J.; MONTINE, T. J.; PARK, D. C.; REIMAN, E. M.; ROWE, C. C.; SIEMERS, E.; STERN, Y.; YAFFE, K.; CARRILLO, M. C.; THIES, B.; MORRISON-BOGORAD, M.; WAGSTER, M. V.; PHELPS, C. H. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*, v. 7, n. 3, p. 280-92, May 2011.

STOPPE-JUNIOR, A.; JACOB-FILHO, W.; LOUZA-NETO, M. R. Avaliação de depressão em idosos através da "escala de Depressão em Geriatria": resultados preliminares. *Revista ABP. APAL*, v.16, n. 4, p. 149-53, 1994.

THOMANN, P. A.; TORO, P.; DOS SANTOS, V.; ESSIG, M.; SCHRODER, J. Clock drawing performance and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, v. 67, n. 1, p. 88-93, Jun 2008.

TISSERAND, D. J.; VISSER, P. J.; VAN BOXTEL, M. P.; JOLLES, J. The relation between global and limbic brain volumes on MRI and cognitive performance in healthy individuals across the age range. *Neurobiol Aging*, v. 21, n. 4, p. 569-76, Jul-Aug 2000.

TUPLER, L. A.; KRISHNAN, K. R.; GREENBERG, D. L.; MARCOVINA, S. M.; PAYNE, M. E.; MACFALL, J. R.; CHARLES, H. C.; DORAISWAMY, P. M. Predicting memory decline in normal elderly: genetics, MRI, and cognitive reserve. *Neurobiol Aging*, v. 28, n. 11, p. 1644-56, Nov 2007.

VAN PETTEN, C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, v. 42, n. 10, p. 1394-413, 2004.

VAN ROSSUM, I. A.; VOS, S. J.; BURNS, L.; KNOL, D. L.; SCHELTENS, P.; SOININEN, H.; WAHLUND, L. O.; HAMPEL, H.; TSOLAKI, M.; MINTHON, L.; L'ITALIEN, G.; VAN DER FLIER, W. M.; TEUNISSEN, C. E.; BLENNOW, K.; BARKHOF, F.; RUECKERT, D.; WOLZ, R.; VERHEY, F.; VISSER, P. J. Injury markers predict time to dementia in subjects with MCI and amyloid pathology. *Neurology*, v. 79, n. 17, p. 1809-16, Oct 23 2012.

WALHOVD, K. B.; WESTLYE, L. T.; AMLIEN, I.; ESPESETH, T.; REINVANG, I.; RAZ, N.; AGARTZ, I.; SALAT, D. H.; GREVE, D. N.; FISCHL, B.; DALE, A. M.; FJELL, A. M. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol Aging*, v. 32, n. 5, p. 916-32, May 2011.

WECHSLER, David. *WMS-III: Wechsler memory scale administration and scoring manual*. Psychological Corporation, 1999.

WILSON, R. S.; SEGAWA, E.; BOYLE, P. A.; ANAGNOS, S. E.; HIZEL, L. P.; BENNETT, D. A. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, v. 27, n. 4, p. 1008-17, Dec 2012.

WOLITZKY-TAYLOR, K. B.; CASTRIOTTA, N.; LENZE, E. J.; STANLEY, M. A.; CRASKE, M. G. Anxiety disorders in older adults: a comprehensive review. *Depress Anxiety*, v. 27, n. 2, p. 190-211, Feb 2010.

YASSUDA, M. S. ; FLAKS, M. K. ; PEREIRA, F. ; FORLENZA, O. V. . Avaliação neuropsicológica de idosos: demências. In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; ABREU, J. N.; MATTOS, P. (Org.). Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed, v. 1, p. 254-271, 2010.

YESAVAGE, J. A.; BRINK, T. L.; ROSE, T. L.; LUM, O.; HUANG, V.; ADEY, M.; LEIRER, V. O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1982.

YSTAD, M. A.; LUNDERVOLD, A. J.; WEHLING, E.; ESPESETH, T.; ROOTWELT, H.; WESTLYE, L. T.; ANDERSSON, M.; ADOLFSDOTTIR, S.; GEITUNG, J. T.; FJELL, A. M.; REINVANG, I.; LUNDERVOLD, A. Hippocampal volumes are important predictors for memory function in elderly women. *BMC Med Imaging*, v. 9, p. 17, 2009.

ZAMBONI, G.; DE JAGER, C. A.; DRAZICH, E.; DOUAUD, G.; JENKINSON, M.; SMITH, A. D.; TRACEY, I.; WILCOCK, G. K. Structural and functional bases of visuospatial associative memory in older adults. *Neurobiol Aging*, v. 34, n. 3, p. 961-72, Mar 2013.

Table 1 – Demographics of the elderly enrolled in the study

Characteristic	n=58
Age, years	
average +/- SD	72,5±8,3
minimum to maximum	60 a 90
Female, n^o (%)	43 (74,1)
Marital Status, n^o (%)	
Married	35 (60,3)
Widowed	16 (27,6)
separated/divorced	7 (12,1)
Years of schooling	
Average±SD	10,0±4,0
minimum to maximum	3 a 16
Income, n^o (%)	
1 to 2 Minimum Wage*	21 (36,2)
3 to 4 Minimum Wage*	22 (37,9)
5 to 6 Minimum Wage*	12 (20,7)
≥ 8 Minimum Wage*	3 (5,2)
Smokers, n^o (%)	14 (24,1)
Alcohol Consumption, n^o (%)	13 (22,4)
Physical activity practice, n^o (%)	23 (39,7)

Data is presented as average+/_ Standard deviation (SD), and minimum and maximum values, counting and percentage.

* In relation to the Brazilian minimum wage at the time when data was collected.

Table 2 - Cognitive and Behavioral Outcomes

FAB		n=58
Normal Executive Functioning		40 (69%)
Deficit in Executive Functioning		18 (31%)
WMS-III		
Medium		2 (3,4%)
Lower Medium		9 (15,4%)
Limit		32 (55,4%)
Deficit		15 (25,8%)
GDS		
Normal		43 (74,3%)
Symptoms of depression of increasing severity		11 (18,8%)
Symptoms of severe depression		4 (6,9%)
BAI		
Normal		48 (83%)
Symptoms of mild anxiety		7 (11,9%)
Symptoms of severe anxiety		3 (5,1%)

FAB: Frontal Assessment Battery - Score: Normal (12), Deficit (≤ 11);
WMS III: Wechsler Memory Scale III - Score: Medium (90-109), Lower Medium (80-89), Limit (70-79), Deficit (≤ 69); GDS: Geriatric Depression Scale - Score: Normal (0-10), of increasing severity (11-22), Severe (23-30); BAI: Beck Anxiety Inventory - Score: Minimum (0-11), Light (12-19), Moderate (20-35), Severe (36-63).

Table 3 - Correlation coefficients between hippocampal volume and cognitive and behavioral outcomes (n = 58).

Cognitive and behavioral outcomes	Model			
	1	2	3	4
FAB	0,65 (<0,001)	0,63 (<0,001)	0,65 (<0,001)	0,42 ^a (0,002)
WMS-III	0,48 (<0,001)	0,43 (0,001)	0,48 (<0,001)	0,45 ^b (0,001)
GDS	-0,19 (0,16)	-0,15 (0,25)	-0,19 (0,16)	-0,12 ^c (0,39)
BAI	-0,21 (0,12)	-0,22 (0,10)	-0,22 (0,096)	-0,16 ^d (0,27)

Data represent correlation coefficients and statistical significances in parenthesis. FAB: Frontal Assessment Battery; WMS III: Wechsler Memory Scale III; BAI: Beck Anxiety Inventory; GDS: Geriatric Depression Scale. Models: [1]: not adjusted; [2]: adjusted using the ratio volume hippocampus / cut of brain volume, [3]: adjusted by cutting of brain volume in the Multiple Linear Regression Model, [4a]: adjusted by cut of the brain volume, age, gender, income, education, WMS-III, BAI and GDS; [4b]: adjusted by cut of brain volume, age, gender, income, education, BAI, GDS, [4c] : adjusted by cutting the volume of the brain, age, gender, income, education, BAI; [4d]: adjusted by cut of brain volume, age, gender, income, education, GDS.