
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE
TESE DE DOUTORADO**

ELOISA ELENA SILVEIRA FERREIRA

**QUANTIFICAÇÃO SÉRICA DO BDNF E SUA RELAÇÃO COM
VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO, MEMÓRIA E
FUNCIONALIDADE EM IDOSOS**

**Porto Alegre
2012**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA
E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS
CURSO DE DOUTORADO

Tese de doutorado

**QUANTIFICAÇÃO SÉRICA DO BDNF E SUA RELAÇÃO COM VOLUMETRIA DO
HIPOCAMPO, MEMÓRIA E FUNCIONALIDADE EM IDOSOS**

ELOISA ELENA SILVEIRA FERREIRA

ORIENTADOR: Prof. Dra Mirna Wetters Portuguez

**Porto Alegre
2012**

ELOISA ELENA SILVEIRA FERREIRA

**QUANTIFICAÇÃO SÉRICA DO BDNF E SUA RELAÇÃO COM VOLUMETRIA DO
HIPOCAMPUS, MEMÓRIA E FUNCIONALIDADE EM IDOSOS**

Tese 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 para a obtenção do título de
Doutor em Medicina-Neurociências

Orientadora: Prof. Dra Mirna Wetters Portugal

Porto Alegre

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

F383q Ferreira, Eloisa Elena Silveira
Quantificação sérica do BDNF e sua relação com volumetria do hipocampo, memória e funcionalidade em idosos / Eloisa Elena Silveira Ferreira. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

172 f.: gráf. il. tab. Inclui artigo de periódico a ser submetido à publicação.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mirna Wetters Portuguez.

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

1. FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO ENCÉFALO/sangue. 2. HIPOCAMPO/anatomia. 3. IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 4. MEMÓRIA. 5. COGNIÇÃO. 6. MANIFESTAÇÕES NEUROCOMPORTAMENTAIS. 7. ATIVIDADES COTIDIANAS. 8. TRANSTORNOS DAS HABILIDADES MOTORAS. 9. TESTES NEUROPSICOLÓGICOS. 10. ENVELHECIMENTO. 11. IDOSO. 12. HUMANOS. 13. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Portuguez, Mirna Wetters. II. Título.

C.D.D. 618.9768

C.D.U. 616.831.2-053.9:612.818.2 (043.2)

N.L.M. WL 103.5

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

Dedicatória

*Aos meus amores
Pedro, Priscila e Mariana, pelo carinho e
companheirismo em todos os momentos da
minha vida.*

*E aos meus amados netos
Mateus e Gabriella que preencheram a
minha vida de alegria.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste estudo e, em particular.

À minha querida família que sempre me apoiou nesta trajetória, com muito amor e paciência;

À Profa. Mirna Wetters Portuguez, minha orientadora e amiga, pela orientação segura que, aliada ao seu saber, muito contribuiu no gerenciamento deste estudo. Sempre esteve disponível, generosa e constante no estímulo à busca do saber que resultou neste estudo;

À Adriana Zeferino Alves- chefe do Serviço de Imunologia do Hospital São Lucas da PUCRS-que recebeu com grande interesse a proposta da pesquisa e me auxiliou nas análises do sangue, só tenho a dizer: foste fundamental nesta caminhada!!;

À Adriana Vasques- pelo apoio, amizade e, principalmente pelo ombro amigo durante toda esta trajetória;

À física Ana Paula Pastre Froner- CDI do Hospital São Lucas da PUCRS que, de maneira dedicada, incansável e generosa, possibilitou a execução deste estudo;

À Equipe de neuropsicologia- Adriana Guterres, Ângela Freitas e Roberta Gomes- pelo apoio e surpreendente tranquilidade em saber que no final dará tudo certo;

Ao Dr. Luis Marrone pela confiança e estímulo dado ao auxiliar na seleção e exame clínico dos pacientes da amostra;

À Mestre Ceres de Oliveira, incansável nas análises estatísticas;

À bibliotecária Rosária Lúcia Prenna Geremia, pelo profissionalismo afetuoso;

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e ao Hospital São Lucas da PUCRS,
por tornarem possível a conclusão desta tese;

Aos pacientes e suas famílias, que demonstraram interesse, colaborando de forma decisiva na
viabilização deste estudo;

À CAPES pela bolsa de doutorado, possibilitando meu aprimoramento.

RESUMO

Introdução: O envelhecimento é uma fase do ciclo vital que pode cursar com maior ou menor limitação imposta pelo decorrer dos anos. Dentre estas limitações podemos encontrar a presença de diferentes graus de declínio cognitivo, particularmente da memória, comprometendo as atividades de vida diária e interferindo na funcionalidade do indivíduo. Estudos do envelhecimento indicam uma associação entre os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), volume hipocampal e funções cognitivas. No entanto a associação entre esses três aspectos e suas correspondências nas modificações das atividades de vida diária, não foi encontrada na literatura revisada. No entanto a associação entre esses três aspectos e suas correspondências nas modificações das atividades de vida diária, não foi encontrada na literatura revisada.

Objetivos: Verificar a relação entre os níveis séricos do BDNF e os volumes hipocampais, o desempenho de memória e a funcionalidade em uma amostra de idosos.

Sujeitos e Métodos: Quarenta e nove sujeitos de ambos os sexos, destros, com idade a partir de 60 anos foram selecionados a partir dos exames de volumetria hipocampal (Magnetom Vision Plus de 1,5 T) solicitados pelo neurologista a partir de queixas de esquecimentos. Para os critérios de exclusão foi aplicada uma escala breve validada em português– Entrevista Clínica Estruturada, SCID- IV-TR (Structured Clinical Interview For DSM-IV-TR) que permite o diagnóstico dos principais transtornos mentais (episódios de humor, psicose, abuso de substâncias, transtorno de ansiedade e somatoformes). Também foi critério de exclusão: surdez, cegueira e retardo mental. Para avaliar os déficits cognitivos foi aplicado o mini exame do estado mental (MMEE). Na avaliação da memória verbal (memória lógica) e visual (reprodução visual), imediata e tardia foi aplicada a Escala de Memória de Wechsler (WMS-R), além do teste do Aprendizado Verbal de Rey que avalia aprendizado de memória imediata e de reconhecimento tardio. Para a avaliação funcional das atividades da vida diária foram aplicadas as escalas funcionais de Katz e de Lawton. Após a aplicação destes testes os idosos foram submetidos à coleta, em jejum, de 5 ml de sangue por venopunção e este encaminhado ao laboratório do setor de imunologia do HSL-PUCRS para, posteriormente, ser realizada a

análise do BDNF sérico utilizando o Kit sandwich – ELISA. Desta maneira, este estudo analisou a relação dos níveis de BDNF com os resultados da volumetria hipocampal e o desempenho da memória e da funcionalidade nesta referida amostra de idosos.

Resultados: Considerando a comparação entre BDNF e volumetria do hipocampo, foi detectada correlação estatística significativa e positiva ($p < 0,001$), indicando que, quanto menor os níveis séricos do BDNF menor o volume do hipocampo, tanto o direito ($r = 0,407$; $p < 0,001$) quanto o esquerdo ($r = 0,593$; $p < 0,001$). Quando o BDNF foi comparado ao MMEE, a correlação positiva e significativa também ocorreu ($r = 0,493$; $p < 0,001$). Nas análises das associações entre o BDNF e os testes referentes à memória, todas estas se mostraram significativas e positivas, indicando que um pior desempenho nos testes de memória do REY Verbal R (evocação tardia) e na memória verbal (evocação imediata), se correlacionaram a valores menores dos níveis séricos do BDNF, respectivamente ($r = 0,555$; $p < 0,001$) e ($r = 0,589$; $p < 0,001$). Correlação semelhante foi evidenciada nas comparações entre BDNF e Lawton ($r = 0,511$; $p < 0,001$). Considerando a comparação entre volumetria do hipocampo e os testes referentes à memória, houve associação positiva significativa em praticamente todas as relações avaliadas, REY VERBAL ($r = 0,555$; $p < 0,001$), e REY VERBAL R ($r = 0,531$; $p < 0,001$), na escala funcional ($r = 0,374$; $p = 0,008$) e MMEE ($r = 0,358$; $p = 0,012$) menor a volumetria do hipocampo.

Conclusão: Nossos resultados mostram que as reduções observadas nos níveis de BDNF séricos se associam com a diminuição do volume do hipocampo, com déficits da memória episódica e disfunções nas atividades da vida diária. Destaca-se, portanto, o potencial do BDNF, quando associado à volumetria hipocampal por RM, e aos testes de memória e de avaliação funcional, como marcadores importantes na identificação precoce de déficits cognitivos-funcionais, frequentemente presentes nas doenças neurodegenerativas relacionadas ao processo de envelhecimento.

Palavras-chaves: Ressonância Magnética (RM), volumetria do hipocampo, BDNF, envelhecimento, memória e funcionalidade.

ABSTRACT

Introduction: Aging is a life cycle stage that may be associated with higher or lower limits imposed by the years. Among these limitations we find the presence of different degrees of cognitive impairment, particularly memory, affecting the daily activities and may interfere with the functioning of the individual. Despite the knowledge that the aging indicate a positive association between serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), hippocampal volume and cognitive functions, very few studies explore these aspects together. However the association between these three aspects and their relationship to changes in activities of daily living was not found in the literature reviewed.

Objectives: To investigate the relationship between serum levels of BDNF, hippocampal volumes, memory performance and functionality in a sample of elderly.

Subjects and Methods: Forty-nine subjects of both sexes, right handed, aged from 60 years were selected from examinations of hippocampal volumetry (Magnetom Vision Plus 1.5 T) requested by the neurologist from complaints of forgetfulness. To the exclusion criteria was applied a short scale in Portuguese-validated Structured Clinical Interview, SCID-IV-TR (Structured Clinical Interview For DSM-IV-TR) that allows the diagnosis of major mental disorders (mood episodes, psychosis, abuse substances, anxiety and somatoform disorders). It was also an exclusion criterion: deafness, blindness and mental retardation. To assess cognitive deficits was administered the mini mental state examination (MMSE). In the evaluation of verbal memory (logical memory) and visual (visual reproduction), early and late was applied to the Wechsler Memory Scale (WMS-R), and the Verbal Learning Test of Rey assessing learning immediate recall and recognition later. For the functional assessment of activities of daily living scales were applied functional Katz and Lawton. After application of these tests were submitted to the elderly collection, fasting, 5 ml of blood by venipuncture and forwarded it to the laboratory of immunology at the industry-HSL PUCRS to be subsequently carried out the analysis of BDNF serum using sandwich Kit - ELISA. Thus, this study examined the relationship between the levels of BDNF with the results of hippocampal volumetry and memory performance and functionality that this sample of elderly.

Results: Considering the comparison between BDNF and volume of the hippocampus was detected statistically significant positive correlation, indicating that the lower serum levels of BDNF was related with shrinkage of the hippocampus, both on the right ($r = 0.407$, $p < 0.001$)

and the left ($r = 0.593$, $p < 0.001$). When BDNF was compared to MMEE, there was also a significant correlation ($r = 0.493$, $p < 0.001$). In the analysis between BDNF and tests related to memory, all associations were significant and positive, indicating that poor performance on memory tests Rey Verbal, and WMS-R (ML) I was significantly correlated to lower values of serum levels of BDNF, respectively, ($r=0,555$; $p<0,001$) and ($r=0,589$; $p<0,001$). A similar correlation was observed comparisons between BDNF and Lawton ($r = 0.511$, $p < 0.001$). Considering the comparison between volumetry of the hippocampus and tests related to memory, there was a significant positive association in virtually all tests assessed, namely, REY Verbal ($r = 0.555$, $p < 0.001$) REY VERBAL R ($r = 0.531$, $p < 0.001$), functional scale ($r = 0.374$, $p 0, 008$) and MMEE ($r = 0.358$, $p 0.012$). A volumetric reduction of the hippocampus was associated with decrease of memory.

Conclusion: Our findings suggest a possible association between reductions in BDNF serum levels, shrinkage of the hippocampus, episodic memory deficits, and dysfunction in activities of daily living. It should be noted, therefore, the potential diagnostic power of BDNF, when associated with hippocampal volumetric MRI, memory test and evaluation functional. They will become reliable biomarkers of neurodegenerative diseases associated with aging, especially in its early stages, as a rule, there are only changes in memory.

Keywords: Magnetic resonance imaging (MRI) volumetry of the hippocampus, BDNF, aging, memory and functionality.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIVDs	Atividades Instrumentais de Vida Diária
AVDs	Atividades de Vida Diária
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro. Do inglês <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CDI	Centro de diagnóstico por imagem
DA	Doença de Alzheimer
DO	Desvio Óptico
DP	Desvio-padrão
Hip	Hipocampo
HSL	Hospital São Lucas
LTP	Potencialização de longo prazo
M	média
MCD	Memória de curta duração
ML I	Memória Lógica (memória verbal- evocação imediata)
ML II	Memória Lógica (memória verbal- evocação tardia)
ML	Memória Lógica (memória verbal)
MLD	Memória de longa duração
MMEE	Mini Exame do Estado Mental
MV	Memória Reprodução Visual
MV I	Memória Reprodução Visual (memória visual- evocação imediata)
MV II	Memória Reprodução Visual (memória visual- evocação tardia)
<i>n</i>	Tamanho da amostra
NGF	Fator de Crescimento do Nervo (Nerve Growth Factor).
<i>p</i>	Nível de significância estatística
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RAVLT	Teste de Rey Auditory Verbal Learning Test- (Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey)
RC	reserva cognitiva
REY VERBAL R	(recordação tardia)
REY VERBAL	(evocação imediata)

RM	Ressonância Magnética
RMV	Ressonância Magnética Volumétrica
SCID- IV-TR	Escala Structured Clinical Interview For DSM-IV-TR
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T1	Tempo 1
TR	Tempo de relaxamento
WMS-R	Teste de Memória de Wechsler Revisado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aparelho de ressonância magnética.....	26
Figura 2 - Imagem de volumetria por RM de paciente com importante diminuição do volume do hipocampo direito (apontado por flecha).....	28
Figura 3 - Imagem ilustrativa da localização do hipocampo.....	46
Figura 4 - Fluxograma da participação dos pacientes.	57
Figura 5- Distribuição absoluta (n) e relativa da volumetria hipocampal por RM segundo a lateralidade	76
Figura 6 - Imagem de volumetria por RM de idoso da amostra com importante redução estrutural dos hipocampos direito e esquerdo.	77
Figura 7 - Imagem de volumetria por RM de idoso da amostra sem redução estrutural dos hipocampos.	77
Figura 8 - Gráfico de dispersão dos resultados dos testes REY VERBAL e REY VERBAL R em comparação com a volumetria por Ressonância Magnética dos Hipocampos Direito (RM HIP D) e Esquerdo (RM HIP E).	87
Figura 9 - Gráfico de dispersão dos níveis séricos do BDNF em comparação com a volumetria por Ressonância Magnética dos Hipocampos Direito (RM HIP D) e Esquerdo (RM HIP E).....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra.....	74
Tabela 2 - Resultados da volumetria hipocampal por RM	75
Tabela 3 - Dados referentes ao MMEE	78
Tabela 4 - Dados referentes aos testes de memória.....	79
Tabela 5 - Dados referentes ao escore de Lawton	80
Tabela 6 - Associação das variáveis sócio-demográficas com os testes de memória	82
Tabela 7 - Associação das variáveis sócio-demográficas com MMEE, Lawton, RM HIP e BDNF.....	84
Tabela 8 - Associação entre os escores das imagens RM hipocampo (D e E) e os teste MMEE, Memória e Lawton.....	86
Tabela 9 - Associação do BDNF com RM HIP, com os testes da memória, com o MMEE com escores de lawton e com a idade.....	89

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 ENVELHECIMENTO.....	21
2.2 NEUROIMAGEM.....	24
2.2.1 Imagem estrutural	24
2.2.2 Ressonância Magnética Volumétrica dos hipocampus no envelhecimento	26
2.3 NEUROTROFINAS	28
2.3.1 BDNF	29
2.3.1.1 BDNF no envelhecimento	32
2.3.1.2 Relação entre BDNF & cognição	35
2.3.1.3 Relação entre BDNF & volume hipocampal	36
2.4 NEUROPSICOLOGIA DO ENVELHECIMENTO	37
2.4.1 Alterações cognitivas no envelhecimento	37
2.4.2 Memória	40
2.4.3 Hipocampo e seu envolvimento na formação de memórias	43
2.4.4 Alterações na memória com o envelhecimento	46
2.5 FUNCIONALIDADE NO ENVELHECIMENTO	47
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	51
4 OBJETIVOS	53
4.1 OBJETIVO GERAL.....	53
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
5 SUJEITOS E MÉTODOS.....	54
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	54
5.2 TAMANHO AMOSTRAL.....	54
5.3 SUJEITOS E AMOSTRA	55
5.3.1 Caracterização e recrutamento da amostra	55
5.3.1.1 Critérios de Inclusão:.....	58
5.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO.....	58
5.4.1 Instrumentos	59
5.4.1.1 Ressonância Magnética	60
5.4.1.1.1 Protocolo para a Aquisição da Ressonância Magnética Volumétrica (RMV)	60
5.4.1.1.2 Volumetria dos hipocampus (Sequências de aquisição).....	61
5.4.1.1.2.1 Aquisição IR ou Inversion Recovery ponderada em T1:	61
5.4.1.1.2.2 Pós-processamento das imagens e identificação das patologias:...	61
5.4.1.1.2.3 A sequência IR ponderada em T1	62
5.4.1.2 Escala Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID- IV-TR) (Anexo C)	64

5.4.1.3	Mini exame do estado mental (MMEE) (Anexo D).....	64
5.4.1.4	Teste de Memória de Wechsler Revisado - WMS-R	65
5.4.1.4.1	Administração do Teste de Memória Verbal (Teste da Memória Lógica I e II) (Anexo E)	65
5.4.1.4.2	Administração do Teste de Memória Visual (Teste da Reprodução Visual I e II) (Anexo F)	66
5.4.1.5	Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey. (Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)) (Anexo G)	66
5.4.1.6	Índice de Katz (Anexo H).....	67
5.4.1.7	Escala de Lawton (Anexo I).....	67
5.4.1.8	BDNF - kit sandwich ELISA	68
6	ASPECTOS ÉTICOS.....	70
7	MÉTODO ESTATÍSTICO	72
7.1	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	72
8	RESULTADOS	73
8.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	73
8.2	VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	75
8.3	TESTE DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MMEE).....	78
8.4	TESTES DO DESEMPENHO DE MEMÓRIA.....	78
8.5	TESTES DE FUNCIONALIDADE: TESTE DE LAWTON E ÍNDICE DE KATZ .	79
8.6	ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS COM OS TESTES DE MEMÓRIA	80
8.7	ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS COM ESCORES DO MMEE, LAWTON, VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E BDNF	83
8.8	ASSOCIAÇÃO ENTRE O VOLUME DO HIPOCAMPO (D E E) À RM E OS TESTES MMEE, DE MEMÓRIA E LAWTON	85
8.9	ASSOCIAÇÕES DOS NÍVEIS DE BDNF COM VOLUMETRIA HIPOCAMPAL POR RM, COM OS TESTES DE MEMÓRIA, COM ESCORES MMEE E COM A ESCALA DE LAWTON	88
9	DISCUSSÃO	91
9.1	VOLUMETRIA HIPOCAMPAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	92
9.2	TESTE DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MMEE).....	94
9.3	TESTES DO DESEMPENHO DE MEMÓRIA.....	95
9.4	AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE: TESTE DE LAWTON E ÍNDICE DE KATZ.....	96
9.5	ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS COM ESCORES DO MMEE, MEMÓRIA,LAWTON, VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E BDNF	99
9.6	ASSOCIAÇÃO ENTRE O VOLUME DO HIPOCAMPO (D E E) À RM E OS TESTES DE MEMÓRIA, MMEE E LAWTON	104

9.7 ASSOCIAÇÕES DOS NÍVEIS DE BDNF COM VOLUMETRIA HIPOCAMPAL POR RM, COM OS TESTES DE MEMÓRIA, COM ESCORES MMEE E COM A ESCALA DE LAWTON	109
10 CONCLUSÃO.....	114
11 LIMITAÇÃO DO ESTUDO.....	115
12 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E NOVAS TENDÊNCIAS.....	116
13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
Comprovante de Submissão do Artigo	133
ARTIGO.....	134
ANEXOS	159
ANEXO A. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA VOLUNTÁRIOS	160
ANEXO B. QUESTIONÁRIO DE CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS	162
ANEXO C. STRUCTURED CLINICAL INTERVIEW FOR DSM-IV- TR (SCID-IV-TR).....	164
ANEXO D. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MMEE)	166
ANEXO E. WMS-R - MEMÓRIA LÓGICA I E II.....	168
ANEXO F. TESTE DE REPRODUÇÃO VISUAL DE FIGURAS DA ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER REVISADA (ESTÍMULOS).....	169
ANEXO G. REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (RAVLT) <i>I fase</i>	170
ESCRIVANINHA	170
ANEXO H. KATZ INDEX OF INDEPENDENCE IN ACTIVITIES OF DAILY LIVING.....	171
ANEXO I. ESCALA DE LAWTON.....	172

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo multifatorial determinado por fatores genéticos e epigenéticos e estes, por sua vez, determinados pela ação bioquímica de enzimas, proteínas, hormônios e outros mediadores que ligam e desligam os genes, influenciados pela ação do meio ambiente. Desta maneira, a interação entre a ação dos genes e o estilo de vida do indivíduo repercutirá no processo do envelhecimento, retardando ou acelerando o declínio das funções vitais. O cérebro e sua expressão psíquica, particularmente as funções cognitivas, podem acompanhar este declínio. Uma vez instalado o déficit cognitivo, costumam surgir suas conseqüências: dificuldades com planejamento, organização e desempenho de atividades de vida diária. Estas disfunções cognitivas podem variar desde um leve declínio, particularmente da memória (Comprometimento Cognitivo Leve- CCL), até quadros francamente demenciais (Petersen et al., 1992, 1999; Verghese et al., 2006) porém, nem todos os tipos de memória são afetados por igual (Tapia-Arancibia et al., 2008). Particularmente estas referidas modificações mnêmicas, nos países industrializados, afetam cerca de 30% da população saudável com mais de sessenta anos de idade (Cargin et al., 2006), com diferentes magnitudes de impacto na autonomia e na qualidade de vida destas pessoas (Tsai et al., 2008).

Estudos recentes sobre o envelhecimento têm buscado entender com maior profundidade as relações entre estes referidos déficits das capacidades cognitivas e suas associações com alterações neuroquímicas e volumétricas dos hipocampos, uma das principais regiões envolvidas nos processos de memória e aprendizado (Villain et al., 2008;

Kramer et al., 2007). Os estudos sobre as alterações das estruturas hipocampais atestam mudanças na plasticidade neuronal, na mielinização e na conectividade interneuronal (Mattson et al., 2004; von Bohlen & Halbach, 2010). Outros estudos relacionam estas alterações das estruturas hipocampais com a ação de neurotrofinas, particularmente do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que tem no hipocampo sua origem e um dos seus locais de ação, principalmente na plasticidade sináptica (Croll et al., 1998; Bersani et al., 2000; Egan et al., 2003; Gunstand et al., 2008; Komulainen et al., 2008; Tsai et al., 2008). Esta neurotrofina também interfere no padrão de neurogênese ou diminuição da ramificação dos dendritos ou na redução na densidade de fibras que se projetam no hipocampo, alterando também as estruturas gliais (Vaynman et al., 2004; Hubka, 2006; Gunstad et al., 2008; Erickson et al., 2010). Desta forma, a ação desta neurotrofina está presente tanto no envelhecimento normal acompanhado de um transtorno cognitivo leve, quanto, em um continuum, nas enfermidades neurodegenerativas, particularmente na fase demencial da Doença de Alzheimer (Morris et al., 2001; Murer et al., 2001).

Os novos métodos de imagem, principalmente a ressonância magnética volumétrica (RMV) têm permitido bons resultados em diversos estudos abordando a redução do volume hipocampal e sua associação com déficits comportamentais e cognitivos, particularmente nas tarefas de memória e atenção (Kramer et al., 2007).

Todo este acúmulo de conhecimento tem permitido, nos últimos 15 anos, uma maior compreensão das relações dos déficits cognitivos no idoso e o envelhecimento como um processo no todo. Por estes motivos, vários estudos tentam aprofundar o conhecimento deste processo, possibilitando o desenvolvimento de novas estratégias para evitar seu aparecimento, retardá-lo ou, pelo menos, minimizar os seus déficits (Almeida & Nitrini, 1998; de Chastelaine et al., 2010). Neste sentido, encontramos três linhas de estudos tentando clarificar os processos do envelhecimento: (i) estudos da capacidade cognitiva, particularmente da

memória (Cargin et al.,2006; Chachat-flischman et al., 2005), (ii) estudos de neuroimagem, avaliando morfológicamente o encéfalo em particular o hipocampo (Villain et al.,2008; O'Brien, 1995; Kramer et al., 2007; Prestia et al., 2011), e (iii) os envolvendo fatores moleculares, abrangendo as neurotrofina e, em especial o BDNF e sua relação com estruturas e funções hipocampais (Bersani et al., 2000; Croll et al., 1998; Egan et al., 2003; Gunstad et al., 2008; Nagel et al., 2008; Scalzo et al., 2010; Tsai et al., 2008; Tapia-Arancibia, et al., 2008).

Neste estudo testaremos o quanto às mudanças nos níveis séricos de BDNF estão associadas à idade, às prováveis modificações volumétricas hipocampais e aos déficits de memória e funcionalidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO

A população brasileira, acompanhando uma tendência observada nos países industrializados, vem passando por um crescente processo de envelhecimento, em grande parte decorrente da melhoria das condições de saúde. No entanto, este aumento da expectativa de vida acarretou toda uma mudança na questão relacionada à qualidade de vida, já que envelhecer pressupõe alterações orgânicas, psicológicas e sócio-econômicas no indivíduo e suas conseqüentes limitações. Provavelmente, entre os déficits psíquicos mais prevalentes estejam os cognitivos, particularmente aqueles relacionados à memória, quase uma consequência natural desta maior longevidade alcançada. Este fato torna relevante a busca de uma maior compreensão das relações entre os mecanismos biológicos, particularmente as mudanças neuroquímicas e estruturais dos hipocampos, que jogam um papel importante na memória e no aprendizado e as conseqüentes alterações funcionais. No entanto, diversos estudos demonstram certas dificuldades em estabelecer um diagnóstico de disfunção cognitiva, relacionando-o com um prognóstico, de maneira linear e precisa. Isto, provavelmente, advém dos aspectos multifatoriais do envelhecimento: alterações biológicas desencadeadas por uma cascata de eventos moleculares, celulares e sinápticos, interagindo com fatores ambientais, resultando em disfunções cognitivas e comportamentais.

Particularmente, no que se refere às alterações da memória em idosos, detectam-se modificações na circuitária colinérgica, além da diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, do número de neurônios, das sinapses e da plasticidade neuronal, afetando, principalmente

estruturas hipocampais (Greenwood et al., 1993; Drachman, 1997) intimamente relacionadas com os processos de memória e aprendizado (Villain et al., 2008; Kramer et al., 2007). Desta forma, morfológica e funcionalmente o cérebro do indivíduo idoso difere do cérebro do indivíduo jovem (Villain et al., 2008; 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, particularmente da memória. Neste sentido, os quadros mais dramáticos são os demenciais, particularmente aqueles conseqüentes 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). Mas, intrigantemente, nem sempre os achados clínicos se relacionam com alterações neuroquímicas e/ou estruturais dos hipocampus. Alguns estudos têm registrado atrofia destas estruturas cerebrais, sem que haja a presença de uma sintomatologia evidente (Maunoury et al., 1996), caracterizando um Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Uma definição para CCL deve levar em conta a presença de um importante déficit de memória com relativa preservação da cognição em geral e do estatus funcional do idoso sem demência. Esta patologia com uma prevalência de 1 a 7% da população pode representar um significativo risco futuro para quadros demenciais (Kelley & Petersen, 2007; Kramer et al., 2007; Cargin et al., 2006; Burns & Zaudig 2002). No entanto, possivelmente por não afetar significativamente as atividades de vida diária dos idosos, o CCL pode, freqüentemente, ser negligenciado pelos familiares e/ou cuidadores (Jacinto et al., 2011). Portanto, devido a estas características de dificuldades diagnósticas e a necessidade de busca de novas políticas sanitárias para evitar sua progressão para a demência relacionada à Doença de Alzheimer, poucas patologias despertam tanto interesse quanto o Comprometimento Cognitivo Leve. Esta evolução desfavorável tem sido reforçada pelos achados em estudos *post mortem*, onde uma grande porcentagem de

idosos com diagnóstico clínico de CCL *pré mortem*, já apresentavam as alterações morfológicas compatíveis com a Doença de Alzheimer (Morris, et al., 2001). Estes achados confirmam os de Petersen et al., (1999), que encontraram uma alta prevalência de idosos com CCL evoluindo para DA numa razão entre 10 a 15% ao ano, comparando-se a uma razão de 1 a 2% ao ano para idosos saudáveis. Nesta mesma direção, o estudo prospectivo desenvolvido por Verghese et al., (2006) encontrou uma progressão de CCL para demência em cerca de 40% dos casos acompanhados. Portanto, se CCL pode já estar prenunciando uma demência na DA, uma enfermidade grave, irreversível e sem tratamento efetivo, torna-se necessário, nestes casos, um planejamento estratégico, envolvendo o paciente, sua família e demais cuidadores. Além disto, o que também torna este tema extremamente relevante são os diferentes problemas no desempenho das atividades de vida diária que estes pacientes e seus familiares, quando ainda presentes, irão se defrontar quando se instalar a demência (McIntyre & Atwal, 2007).

Por outro lado, devemos ter em mente que normalmente discretas modificações na capacidade funcional ocorrem com o envelhecimento sadio, mas geralmente não interferem substancialmente com as atividades do dia a dia, a menos que sejam causadas por uma doença como o hipotireoidismo, diabetes, doença de Parkinson ou falência cardíaca (Tsai et al., 2008). De qualquer maneira, devemos ter em conta que o aumento da expectativa de vida não significa necessariamente adoecer; com medidas preventivas o idoso pode se manter em condições saudáveis nos domínios físicos e cognitivos, preservando sua autonomia de vida por longo período. Contudo, na presença de disfunções, o diagnóstico e a intervenção precoces podem propiciar uma melhor qualidade de vida ao paciente e sua família.

Tomados em conjunto, estes estudos ressaltam tópicos relevantes para a compreensão, tanto do envelhecimento sadio, quanto do doentio, fundamentados em resultados recentes da pesquisa em neurociências. Desta maneira, esses achados reforçam consistentemente a

necessidade de maiores investimentos em medidas preventivas e políticas públicas de saúde (Santos et al., 2009).

Nesta seção subsequente será discutida, especificamente, a aplicação da ressonância magnética estrutural para avanços no entendimento e impacto sobre o envelhecimento.

2.2 NEUROIMAGEM

2.2.1 Imagem estrutural

A busca de um maior entendimento dos processos do envelhecimento tem sido impulsionada pelo desenvolvimento e pela aplicação de distintos métodos de neuroimagem que permitem analisar anatômica e funcionalmente o cérebro desses idosos. Dentre esses se destacam os estudos de áreas frontais, estriatais, talâmicas e hipocampais, inicialmente empregando a tomografia cerebral, depois substituída por volumetria por ressonância magnética devido à melhor resolução de imagens. A Ressonância Magnética é um dos mais significativos avanços do século no que diz respeito a diagnósticos médicos por imagem. Permite imagens em duas ou três dimensões, sob efeito de um potente campo magnético, prótons do corpo humano são sensibilizados de maneira uniforme, principalmente os presentes nos átomos de Hidrogênio (a água perfaz 69% do volume corporal). Em seguida um campo magnético oscilatório (rádio frequência) é emitido, obedecendo ao ritmo desses prótons (em ressonância com esses) que, uma vez cessado, "devolve" a energia absorvida nesse processo, permitindo a formação da imagem através da decodificação de sinais por computadores. As imagens produzidas são de alta resolução. Desta forma, esta técnica de aquisição de imagem por ressonância magnética (RMI), tornou-se o padrão-ouro dos métodos

de imagem, ao fornecer informações sobre a estrutura do cérebro e não utilizar radiação ionizante (Bottino, 2000). Vários estudos, utilizando a RM, investigaram as alterações cerebrais relacionadas à idade e os resultados indicaram, em maior ou menor grau, atrofia cerebral. Considerando essas pesquisas nos idosos, estas atrofias estariam mais presentes no lobo temporal, particularmente nas regiões mediais: hipocampo e giro hipocampal (Cendes & Bastos, 2000; Maillet & Rajah, 2011; Erickson et al., 2010; Bottino, 2000). A neuroimagem estrutural, portanto, tem papel importante na avaliação das demências. Nos pacientes com DA, a atrofia pode ter um padrão bastante característico, acometendo notadamente o hipocampo. A análise volumétrica dos hipocampos, realizada no plano coronal em T2 e T1, mostra significativa redução dos hipocampos nos pacientes com DA em comparação com controles e com pacientes com outras demências. As estruturas dos hipocampos apresentam perda volumétrica de 20% a 52% nos pacientes com DA em comparação com os controles (Brandão & Domingues, 2002). Em uma revisão da literatura, Marchetti et al., (2002) compararam os resultados de 10 estudos que utilizaram medidas quantitativas de RM para investigar a presença de alterações no lobo temporal de pacientes com DA. Estes autores concluíram que as medidas de RM do lobo temporal conseguem separar pacientes com DA leve dos controles normais, com sensibilidade e especificidade de 85% a 90%. Em um estudo anterior, Bottino et al., (1998), ao compararem as medidas das amígdalas cerebrais e dos hipocampos empregando RM, de 41 indivíduos com DA leve/moderada e 20 controles idosos, sem patologias psiquiátricas, conseguiram classificar corretamente 88,14% dos indivíduos avaliados, com 89,7% de sensibilidade e 85% de especificidade, resultados estes muito semelhantes com os de Marchetti et al., (2002).

Portanto, a técnica de morfometria por RM de regiões temporais mediais, constitui instrumento confiável que pode auxiliar na investigação de alterações cerebrais, desde que

utilizado por clínicos e pesquisadores adequadamente treinados (Cendes & Bastos, 2000; Marchetti et al., 2002).



Figura 1 - Aparelho de ressonância magnética.

2.2.2 Ressonância Magnética Volumétrica dos hipocampos no envelhecimento

Com o aparecimento das técnicas de aquisição de imagem por ressonância magnética (RMI), na década de 80, foi possível a quantificação do volume de estruturas cerebrais específicas, utilizando uma reconstrução computadorizada tridimensional das imagens obtidas. De fato, vários autores, utilizando a volumetria por RM, têm investigado as alterações cerebrais relacionadas à idade. Os resultados indicam como era esperado nestes idosos, que a atrofia cerebral, particularmente das regiões temporais mediais (como hipocampo e giro parahipocampal) se correlacione com a idade (Maillet & Rajah, 2011). Como resultante da atrofia cerebral também poderá ocorrer um aumento do líquido cefalorraquidiano, mas com pressão licórica normal (Bottino, 2000). Portanto, um número crescente de estudos de neuroimagem reforça o forte potencial do emprego de ressonância magnética estrutural, mesmo nos estudos com delineamento de investigação transversal, como um método promissor para a discriminação da Doença de Alzheimer (DA) de controles normais e para a previsão de possíveis progressão desfavoráveis dos casos de comprometimento cognitivo leve (CCL) para DA (Hänggi et al., 2011; Devanand et al., 2007). Em outros estudos comparando os pacientes

com DA com os controles saudáveis, foi detectado que o grupo DA apresentou uma redução significativa no volume do hipocampo bilateralmente. Estes resultados sugerem que as medições volumétricas dos hipocampos são índices úteis para o diagnóstico radiológico de DA (Ryu et al., 2010; Prestia et al., 2011; Marchetti et al., 2002; Schmand et al., 2011). De um modo mais abrangente, os resultados do estudo de Marchetti et al., (2002) reforçam a relevância da técnica de morfometria por RM de regiões temporais mesiais no diagnóstico de demências uma vez que se constituem em um instrumento confiável neste tipo de investigação. Os estudos histopatológicos *post mortem* do hipocampo destes idosos com DA, com suas alterações características, têm confirmado os achados de atrofia dos mesmos à RM volumétrica. Outro grupo de pesquisadores (Dawe et al., 2011) combinaram ressonância magnética *post mortem* e histopatologia em 100 idosos procurando diferenciar as alterações volumétricas entre DA, corpos de Lewy, angiopatia amilóide, infartos visíveis, infartos microscópicos e esclerose hipocampal. Globalmente, este inquérito confirmou a relação do volume do hipocampo medido por RM *post mortem* com o diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer e com o de comprometimento cognitivo leve, podendo diferenciar um do outro. Estes autores concluíram que tanto a DA, quanto a esclerose hipocampal afetam o volume do hipocampo em idade avançada, embora os impactos de cada patologia possa ser diferentes. Achados semelhantes já haviam sido registrados no estudo de Yavuz et al., (2007), onde a atrofia do hipocampo direito foi correlacionada com DA e CCL, enquanto a atrofia do hipocampo esquerdo se relacionava com DA, CCL e idade.

Um outro estudo relevante foi o desenvolvido por Driscoll et al., (2009) que acompanharam por dez anos 138 pessoas idosas (entre 64 e 86 anos de idade) e sem diagnóstico de demência. Destes participantes, dezoito foram diagnosticados com CCL ao longo do estudo. Os achados deste estudo mostram uma diminuição do volume cerebral total e, particularmente o do hipocampo, tanto naqueles com envelhecimento normal, quanto nos

CCL, ainda que nestes últimos a atrofia tenha ocorrido de forma mais acelerada. Portanto, a investigação das medidas de mudança estrutural das regiões mesiais, temporais, parietais e do cíngulo são importantes tanto para auxiliar no processo diagnóstico, quanto na avaliação de quanto um tratamento está sendo eficaz na detenção da progressiva perda estrutural e cognitiva em pacientes com CCL ou demência (Kramer et al., 2007; Fennema-Notestine et al., 2009).



Figura 2 – Imagem de volumetria por RM de paciente com importante diminuição do volume do hipocampo direito (apontado por flecha).

A seguir aborda-se sobre os mecanismos de ação das neurotrofinas sobre o processo de envelhecimento.

2.3 NEUROTROFINAS

As neurotrofinas são um grupo de proteínas de baixo peso molecular (aproximadamente 13 KDa), que afetam profundamente o desenvolvimento do sistema nervoso em todos os vertebrados. São ligantes extracelulares que interferem na diferenciação,

crescimento, manutenção, plasticidade e sobrevivência de células neuronais (Joe et al., 2007; Tapia-Arancibia et al., 2008). As neurotrofinas promovem o crescimento neuronal em diferentes regiões cerebrais, principalmente no hipocampo (região cerebral intimamente relacionada com a memória e aprendizado).

Em 1953 foi identificada a primeira neurotrofina. Tratava-se do Fator de Crescimento do Nervo (Nerve Growth Factor – NGF). Tal descoberta abriu, sem dúvida, um horizonte extremamente vasto na neurobiologia para a identificação e elucidação das funções celulares (Vargas et al., 2008). No entanto, a descoberta dos receptores para as neurotrofinas ocorreu várias décadas após a identificação do NGF, sendo um avanço gigantesco, especialmente porque forneceu ferramentas para a busca das rotas controladas pelas neurotrofinas. Estas vias de sinalização intracelulares moduladas exercidas pelas neurotrofinas estão envolvidas não apenas nos mecanismos patológicos relacionados a eventos da doença, mas também na modulação da plasticidade fisiológica do sistema nervoso central (Bersani et al., 2000; Vargas et al., 2008; Tapia-Arancibia et al., 2008).

Quase trinta anos após a identificação do NGF, como o protótipo das neurotrofinas para neurônios do sistema nervoso autônomo, foi isolado em 1982, em neurônios de porcos, um homólogo do NGF, que foi chamado de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF) (Vargas et al., 2008), envolvido na proliferação neuronal.

2.3.1 BDNF

O BDNF é uma pequena proteína que pertence à família das neurotrofinas, produzido principalmente em neurônios e células da glia (Gómez-Casati et al., 2010) e, em menor medida, em células endoteliais (Leventhal et al., 1999), nos leucócitos (Kerschensteiner et al.,

1999), e em células satélite de músculos esqueléticos (Mousavi & Jasmin, 2006). Esta neurotrofina é importante para o crescimento do sistema nervoso central durante o desenvolvimento fetal, enquanto que em adultos, o BDNF está principalmente envolvido na plasticidade sináptica, na neurogênese e na sobrevivência neuronal (Waterhouse & Xu, 2009; Yulug et al., 2009).

Grande parte dos estudos a respeito das funções do BDNF é realizada em roedores, onde normalmente seus níveis são quantificados em estruturas cerebrais (hipocampo e córtex frontal). Já nos estudos em modelos humanos, o BDNF é analisado somente periféricamente, não sendo observado diretamente em estruturas encefálicas pela inviabilidade (Mattson et al., 2004). No entanto os estudos de Pan (1998), de Sklar e colaboradores (2002), e de Klein (2010) relatam que o BDNF pode cruzar a barreira hematoencefálica, sugerindo com isso, que as concentrações no sistema nervoso central podem ser paralelas com as concentrações de BDNF nos níveis séricos.

Ações e estímulos exógenos ou lesões excitotóxicas influenciam na produção e concentração extracelular do BDNF (Kiprianova et al., 1999). Desta maneira, diversos estudos apontam o BDNF como mediador de mecanismos homeostáticos em diversas patologias mentais, como depressão e Doença de Alzheimer, assim como Doença de Parkinson e em diferentes fases destas. Portanto, a sua concentração plasmática e seus mecanismos de ação não são constantes e homogêneos ao longo de uma enfermidade. Um desses referidos estudos, que demonstra estas variações ao longo de uma enfermidade é o desenvolvido por Scalzo et al., (2010) que encontrou baixos níveis plasmáticos de BDNF nas fases iniciais da doença de Parkinson, possivelmente associado a mecanismos patogênicos próprios desta enfermidade, porém estes níveis estavam elevados nos estágios mais avançados desta doença, demonstrando um mecanismo compensatório. Já o estudo conduzido por Joe et al., (2007) encontrou níveis do BDNF mRNA plasmático diminuído na fase de dependência

alcoólica, mas aumentado na fase aguda desta doença, quando normalmente ocorre uma grande ingestão de bebidas alcoólicas causando os danos neuronais. Provavelmente na fase aguda do alcoolismo ainda ocorra uma tentativa de ativação de mecanismo neuroprotetor endógeno e compensatório, que está desativado na fase crônica desta doença. O BDNF também está associado a outras enfermidades como o transtorno bipolar e depressão. O estudo desenvolvido por Rybakowski e cols. (2003) encontrou um polimorfismo do gene BDNF conectado com a vulnerabilidade para a doença bipolar (ou, possivelmente, a um início precoce da doença) e associado a déficits cognitivos nestes pacientes. Também o estudo desenvolvido por Kanellopoulos et al., (2011) fornece evidências preliminares do papel neuroprotetor do genótipo val66met sugerindo que a produção do BDNF protege contra processos fisiopatológicos desencadeados pelo surgimento do Transtorno Depressivo Maior em idosos com idade mais avançada. Por outro lado, a ação do estresse crônico, como o que ocorre na depressão diminuindo os níveis de BDNF, tem sido objeto de estudos que constata que este efeito pode ser revertido mediante o tratamento com antidepressivos (Castren et al., 2007; Choi et al., 2006).

Além destes mecanismos homeostáticos, o BDNF pode promover neurogênese principalmente na região hipocampal do cérebro de adultos, mas o modo exato de ação desta neuroproteína na estimulação e manutenção desta atividade neurogênica permanece desconhecido. Os achados atuais, no entanto, confirmam a associação entre déficit da neurogênese em adultos e déficit de aprendizagem espacial e alterações na memória. Em pacientes portadores de doenças psiquiátricas, igualmente tem sido identificado um menor volume hipocampal associado a diminuições dos níveis plasmáticos de BDNF quando comparados com indivíduos saudáveis (Lee & Son, 2009). Provavelmente, a elucidação do exato mecanismo de ação do BDNF na estimulação da neurogênese cerebral e, em especial, a

hipocampal permitirá uma maior compreensão do processo de envelhecimento e seus déficits cognitivos.

2.3.1.1 BDNF no envelhecimento

Um crescente corpo de evidências indica a presença de alterações nos níveis plasmáticos de BDNF, tanto no envelhecimento saudável, quanto no envelhecer acompanhado de doenças neurodegenerativas, especialmente aquelas relacionadas ao declínio cognitivo e quadros demenciais (Murer et al., 2000; Sklar et al., 2002; Li et al., 2009; von Bohlen & Halbach, 2010; Erickson et al., 2010; Villian et al., 2008).

Trabalhos recentes em neurociência têm mostrado que o sistema nervoso central (SNC) adulto contém células progenitoras neurais e células-tronco que são capazes de gerar novos neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. Enquanto desafiando o dogma anterior que não nascem novos neurônios no sistema nervoso central de mamíferos adultos, esses resultados trazem com eles as possibilidades futuras para o desenvolvimento de novas estratégias de reparo neural (Sohur et al., 2006). De especial interesse para a compreensão deste processo é estudarmos a maneira através da qual o BDNF interfere na neurogênese e, por sua vez, no envelhecimento. Constata-se que esta neurotrofina permite, a partir de células estaminais neuronais de certas regiões cerebrais, a geração de novos neurônios, isto é, permitindo que ocorra a neurogenesis (Tapia-Arancibia et al., 2008). Outro nível de ação do BDNF no envelhecimento diz respeito à prevenção de apoptose celular, isto é, uma iniciação à morte programada das células neurais induzida por neurotoxinas (Mattson et al., 2004; Laske et al., 2006; Scalzo et al., 2010). O BDNF também auxilia na prevenção ao envelhecimento patológico, ao estimular a resistência do tecido neuronal às influências nocivas tais como a hipóxia, o trauma ou outro elemento de estresse. Colaborando com esta

hipótese de ser o BDNF protetor de processos degenerativos, estão os achados de Tsai (2007) que sugerem que as medicações a base de estatinas podem aumentar o nível desta neurotrofina (BDNF), protegendo o indivíduo da formação de processos ateroscleróticos e preservando as funções cognitivas em última instância.

Particularmente na doença de Alzheimer (DA), caracterizada por um declínio gradual e hierárquico, em que a cognição está essencialmente relacionada com as áreas funcional do cérebro com o maior grau de plasticidade também tem sido correlacionada com alterações do BDNF e formam uma importante via para sinalizar e influenciar a plasticidade neural. Recentemente, várias intervenções comportamentais incluindo atividade física e mental ou programas de treinamento, bem como a restrição dietética foram relacionadas com a elevação dos níveis de BDNF, neurogênese, célula de sobrevivência e plasticidade neural. Intervenções comportamentais poderiam formar uma abordagem promissora para a prevenção e tratamento DA, podendo se desenvolver programas para fins profiláticos ou nas fases iniciais da DA (Hubka , 2006). O BDNF também foi positivamente correlacionado com medidas cognitivas, como o Mini Exame do Estado Mental (MMEE). Este resultado demonstrou que a redução de BDNF ocorre no início da DA e correlaciona-se com perda da função cognitiva, reforçando a teoria que o mesmo desempenha um papel na perda sináptica e celular gerando déficit cognitivo subjacente à DA (Peng et al., 2005). Os valores de BDNF são aumentados em fases precoces da DA, o que pode refletir um mecanismo de reparação compensatória. Possivelmente esta seja uma das principais funções do BDNF: tentar proteger o neurônio (Patel, & Krimm, 2010) e, também a glia (Harada et al., 2011). No entanto, com a progressão da DA, este mecanismo de proteção neural falha e o BDNF passa a apresentar uma queda progressiva na sua concentração sérica, diretamente relacionada ao declínio cognitivo. Desta maneira torna-se um candidato a marcador biológico para o diagnóstico clínico e acompanhamento terapêutico na Doença de Alzheimer (Laske et al., 2006). Além disso,

neurotrofinas como o BDNF têm emergido como sendo marcadores biológicos de outras doenças psiquiátricas. Distúrbios como alcoolismo, transtorno bipolar, depressão maior e esquizofrenia relacionam o início e desenvolvimento da doença com alterações destas neurotrofinas (Joe et al., 2007; Kuipers et al., 2006; Vargas et al., 2008). Esses achados podem clarificar possíveis mecanismos que ligam BDNF à plasticidade sináptica e a mecanismos próprios do envelhecimento normal, mas também a mecanismos patológicos envolvidos em doença do SNC e em suas possíveis futuras terapias. Um estudo recente desenvolvido por Tapia-Arancibia et al., (2008) curiosamente, cita resultados recentes que mostram que alguns estados fisiológicos ou patológicos associado à idade, mas com alterações do sistema nervoso central poderiam, tais alterações serem compensadas pela administração exógena de BDNF e/ou de seu receptor, estimulando a expressão. Essas moléculas podem, portanto, representar uma reserva fisiológica que poderia determinar modificações interferindo no processo fisiológico ou patológico do envelhecimento. Estes dados sugerem que o aumento da expressão ou a atividade desses sistemas endógenos de proteção podem ser uma alternativa terapêutica promissora para melhorar o envelhecimento saudável.

Por outro lado, ainda que baixos níveis circulantes de BDNF tenham sido sugeridos como predisponentes à Doença de Alzheimer, são poucos os dados disponíveis no presente que permitam relacioná-lo com alterações cognitivas na população de idosos em geral (Komulainen et al., 2008). Interessantemente, um recente estudo desenvolvido por Laske et al., (2006), encontrou níveis séricos de BDNF aumentados nos estágios iniciais da Doença de Alzheimer, sendo possivelmente um reflexo do mecanismo reparador compensatório tentando aumentar a degradação dos beta-amiloides. No entanto, durante a progressão desta doença, os níveis de BDNF diminuía, correlacionando-se com a piora sintomatológica da demência.

2.3.1.2 Relação entre BDNF & cognição

Os achados recentes indicam que altos níveis séricos de BDNF estão associados com melhor desempenho das funções neuropsicológicas em idosos saudáveis, no entanto o exato mecanismo neuroprotetor permanece desconhecido, apesar de ser conhecido seu importante papel na manutenção da plasticidade sináptica (Gunstand et al., 2008). Desta forma, o BDNF têm se constituído em um importante instrumento para o entendimento dos fenômenos relacionados a déficits cognitivos decorrentes do envelhecimento, particularmente aqueles relacionados à diminuição da memória, uma das queixas mais comuns entre idosos. Uma das razões do emprego desta neurotrofina nestes estudos se deve, não somente à sua participação nos processos de diferenciação, sobrevivência neuronal e plasticidade sináptica, mas também naqueles envolvendo o aprendizado e a memória (Lu et al., 1999; Li et al., 2009; Croll et al., 1998). De fato, os estudos de Erickson et al., (2010) demonstram a ação do BDNF na formação da memória, principalmente na sua potenciação de longa duração (LTP) e na sua persistência. Segundo Izquierdo (2002), cerca de 12 horas após a aquisição de uma memória, o BDNF é produzido e liberado no hipocampo. Sem ele, a memória é gravada, mas não dura. O BDNF também facilita o fortalecimento das conexões entre neurônios (as sinapses) e, sobretudo as do hipocampo, córtex e prosencéfalo basal - áreas vitais para a aprendizagem, a manutenção da memória e do pensamento superior (Tapia-Arancibia, et al., 2008). Como estas funções cognitivas se dão através da modificação nas sinapses do hipocampo, qualquer alteração na liberação sináptica de BDNF pode, ao menos em tese, afetar a memória (Egan et al., 2003) e também o aprendizado (Tsai, 2003). Um estudo desenvolvido por Korte et al., (1996) envolvendo ratos BDNF-mutantes, demonstrou que estes apresentavam um comprometimento da cognição, devido à alteração na potenciação de longo prazo no hipocampo, uma forma de plasticidade neuronal relacionada com a memória. Por sua vez, este

déficit cognitivo era revertido pela re-expressão do BDNF. Outro estudo empregando ratos idosos confirma a importância da expressão de BDNF mRNA hipocampal no desempenho da memória avaliado pelas respostas destes ratos ao treinamento do labirinto de água. Conforme diminuía o BDNF mRNA hipocampal, também diminuía a capacidade destes animais de memorizar a saída do labirinto (Tsai 2003). Nos estudos de Yu et al., (2008), e de Li et al., (2009) com pacientes com DA, CCL e controles normais, o BDNF foi associado com pior desempenho de memória imediata e tardia e na evocação tardia do teste de Aprendizagem Auditivo Rey Verbal, que reflete a memória episódica. A redução de BDNF foi associada com a idade e relacionado ao declínio cognitivo, sugerindo um potencial mecanismo que pode contribuir em parte para o declínio cognitivo em idosos. Outros estudos não têm encontrado relação do BDNF com modificações nas funções cognitivas e comportamentais (Nacmias et al., 2004; Strauss et al., 2004).

2.3.1.3 Relação entre BDNF & volume hipocampal

É conhecido há muito tempo que, tanto as estruturas dos hipocampus, quanto as suas funções cognitivas são sensíveis ao envelhecimento. Assim é esperada que uma diminuição do BDNF acompanhe também redução da memória de referência, que nos indivíduos idosos pode estar associada com a idade, mas também com perda neuronal na região CA1 do hipocampo (Hwang et al., 2006). Os déficits cognitivos, as alterações comportamentais e funcionais seriam consequentes às perdas neurais em nível hipocampal, com participação da diminuição dos níveis de BDNF. Isto demonstra a íntima relação das estruturas hipocampais e a ação neuroprotetora do BDNF no processo de aprendizagem e com as tarefas de memória. Por sua vez, esta redução de volume hipocampal não é uma consequência inexorável de perdas neurais relacionada com a idade. Estas mudanças morfológicas hipocampais

associadas com o envelhecimento, provavelmente mostrem uma estreita relação com os níveis de BDNF e sua influência nos padrões de redução de ramificações dos dendritos, assim como reduções nas densidades de fibras projetando-se para o hipocampo e na queda da taxa de neurogênese (Hwang et al., 2006; von Bohlen & Halbach, 2010). Por outro lado, é muito improvável que um único fator ou de uma única classe de moléculas seja responsável por todas essas mudanças relacionadas à idade morfológica presenciadas nos hipocampos. No entanto, seria de grande vantagem podermos identificar possíveis neuromoduladores ou neuropeptídeos que podem estar contribuindo para estas mudanças relacionadas à idade. Neste contexto, fatores de crescimento pode desempenhar um papel importante na manutenção da arquitetura pós-natal do hipocampo. Provavelmente, o BDNF ao atuar sobre os hipocampos seja um fator crítico na regulação de processos relacionados com o envelhecimento. As evidências sugerem que as alterações no sistema de BDNF afetam as funções cognitivas hipocampais, como aqueles vistos tanto na velhice quanto na depressão maior ou na Doença de Alzheimer (von Bohlen & Halbach, 2010). Devido às evidências de seu envolvimento na neurogênese hipocampal, suas funções e mecanismos de ação têm sido estudados principalmente na fase pós-natal, em doenças neurodegenerativas e patologias associadas ao declínio cognitivo (Karege et al., 2002).

A seguir aborda-se as alterações da cognição no envelhecimento.

2.4 NEUROPSICOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

2.4.1 Alterações cognitivas no envelhecimento

Envelhecer com qualidade depende em grande parte de manter níveis de habilidades cognitivas que permitam a interação efetiva e apropriada com o meio ambiente em que se está inserido (Teri et al., 1997). Em idosos saudáveis, as mudanças no cérebro geralmente são

modestas e fazem pouca diferença no funcionamento. Quando existe um problema que esteja relacionado com o sistema nervoso central, este pode afetar a cognição, piorando o desempenho em testes cognitivos (principalmente nos testes com controle de tempo) e, pode interferir na capacidade de aprender e lembrar. O processamento mais lento de informações pode fazer com que pessoas com mais idade não entendam quando informações são apresentadas muito rapidamente ou sem muita clareza (Argimon, 2006). Entre as queixas cognitivas mais frequentes em idosos destacam-se os déficits de memória. De fato, o declínio da memória no decorrer do processo de envelhecimento tem sido amplamente estudado nestes últimos tempos (Abrisqueta-Gómez et al., 2002; Bueno, & Bertolucci, 1999; Balota et al., 2000; Katzman, 1997; Schneider, 1985; Stuart-Hamilton, 2002). Estes estudos permitiram identificar que se encontram preservados habilidades como, por exemplo, a memória de procedimento e a pré-ativação, expressas pela capacidade de dirigir, ler, executar tarefas de completar palavras e leitura de palavras invertidas, assim como a memória semântica (lembrar-se do sabor de uma fruta, da capital de um país, da voz de um ente querido e de elementos de uma dada categoria). Por outro lado, encontram-se comprometidas as memórias: episódica (lembrar-se de um evento pessoal e suas circunstâncias), prospectiva (tomar uma medicação a cada oito horas ou lembrar-se de desligar o forno em meia hora) e operacional, caracterizada pela capacidade de reter e manipular informações por um curto período de tempo (Bueno, & Oliveira, 2004).

Um fenômeno de interesse desde a década de 60 é a distinção entre esquecimento benigno da senescência, comprometimento cognitivo leve (CCL) e esquecimento maligno (demência) (Kelley & Petersen, 2007). Novos termos e descrições surgiram na década de 80 até os recentes critérios que definem o comprometimento cognitivo leve um estado intermediário, onde os pacientes não são cognitivamente saudáveis, nem demenciados (Apostolova, & Thompson, 2008).

Este conceito de comprometimento cognitivo leve é relativamente recente. A taxa de prevalência para CCL em pacientes com mais de 65 anos de idade é de 12-18%, e frequentemente estes pacientes já apresentam atrofia hipocampal (Apostolova, & Thompson, 2008) e entre 10 e 15% destes pacientes progredirão para demência. Desta maneira, podemos perceber o CCL como sendo, frequentemente, um pródromo da DA.

No comprometimento cognitivo leve os critérios diagnósticos são: queixa de alteração da memória, preferencialmente confirmada por um familiar; prejuízo mnemônico em testes neuropsicológicos ajustados para idade e escolaridade; preservação das demais funções cognitivas e manutenção integral das atividades da vida diária – caracterizando, portanto, ausência de demência (Petersen et al., 2001). No entanto, um estudo de pessoas acima de 65 anos, buscando investigar se o CCL seria um estágio intermediário entre o envelhecimento normal e a demência, o diagnóstico mais prevalente na senescência, demonstrou que o comprometimento cognitivo progressivo (com evolução para quadros demenciais) está associado a um padrão específico de perdas em tarefas funcionais hierárquicas, o que revela uma associação entre limiar cognitivo e autonomia (Njegovan et al., 2001). Outros estudos recentes também confirmaram a referida associação das funções cognitivas alteradas, particularmente aquelas responsáveis pelo processamento das informações, e o déficit no desempenho de atividades diárias. Nestes casos, além do déficit cognitivo, principalmente a memória episódica, necessita haver pelo menos outra função cognitiva deficitária (Santos et al., 2005; Traykov et al., 2007). Um dos aspectos mais marcantes do comprometimento da memória episódica na DA é a rapidez do esquecimento. Isto ocorre devido à sua dependência da integridade das habilidades de memória semântica, dando assim apoio a um modelo hierárquico de organização da memória humana. Finalmente, os resultados recentes mostram que uma diminuição da lembrança consciente é responsável pelo mau desempenho de pacientes com DA, principalmente na memória de reconhecimento. Consideramos que estudar

estágios iniciais das demências requer delinear os sinais de diagnóstico. Isto pode ser relevante em se tratando, por exemplo, de validar as novas experiências terapêuticas, assim como na tentativa de prever e retardar o processo de declínio cognitivo e funcional no idoso. Portanto, a avaliação neuropsicológica na senescência tem um papel fundamental no diagnóstico precoce e diferencial entre comprometimento cognitivo leve, progressivo e demência. Como estratégias preventivas, novas terapias cognitivas são desenvolvidas e seus resultados podem nos auxiliar a definir quais domínios devem melhorar em populações com CCL (Traykov et al., 2007).

2.4.2 Memória

Segundo Izquierdo, (2002) a memória caracteriza-se pela aquisição, formação, conservação e evocação de informações, sendo que o acervo de memórias é que faz de cada indivíduo um ser único, em que o conjunto de memórias, proporcionadas pela experiência de vida. A aquisição é a aprendizagem, porque o indivíduo só grava aquilo que foi aprendido. Já a evocação é também conhecida como recordação, lembrança e recuperação.

O conjunto de memórias é que faz com que sejamos aquilo que recordamos, pois só podemos fazer e expressar algo que temos conhecimento, que está em nossa memória. Entretanto, de todas as informações processadas pelo sistema nervoso, apenas algumas são de fato retidas por longos períodos. A maioria nem sequer é adquirida, sendo filtrada por mecanismos atencionais e emocionais. Dentre aquelas que são adquiridas, apenas algumas são consolidadas como memórias de longa duração, e mesmo dentre estas, muitas são esquecidas (Izquierdo, 2002). Apenas os aspectos mais relevantes para a cognição, mais marcantes emocionalmente, mais focalizados pela atenção ou mais fortes sensorialmente perduram por

um tempo maior e fazem com que o acervo de informações, que constituem a memória, se diferencie de acordo com diversos critérios, como função, conteúdo e tempo de duração.

Quanto à função a memória de trabalho ou operativa, serve para “gerenciar a realidade” e determinar o contexto em que os diversos fatos, acontecimentos ou outro tipo de informação ocorrem se vale à pena ou não fazer uma nova memória disso ou se esse tipo de informação já consta dos arquivos, é muito breve e fugaz. Refere-se ao armazenamento temporário da informação necessária para o desempenho de diversas tarefas cognitivas, entre cálculo, leitura, conversação e planejamento (Izquierdo, 2002).

Quanto ao tempo que permanecem armazenadas, as memórias são ditas de curta duração, estende-se desde os primeiros segundos ou minutos após o aprendizado de 3 a 6 horas, tempo que a memória de longa duração leva para ser consolidada, ou seja, construída (Izquierdo, 2002). A memória de curta duração trabalha com dados por algumas horas até que sejam gravados de forma definitiva. Este tipo de memória é particularmente importante de cunho declarativo. A de longa duração é responsável pelo armazenamento da informação por um período longo de tempo (horas, dias, semanas ou anos). A memória de longo prazo é a que retém de forma definitiva a informação, permitindo sua recuperação ou evocação. Nela estão contidos todos os nossos dados autobiográficos e todo nosso conhecimento. Sua capacidade é praticamente ilimitada (Izquierdo, 2002; Baddeley, 2011).

Há duas maneiras pelas quais o cérebro adquire e armazena informações: memória de declarativa ou explícita e memória não-declarativa ou implícita. Essas duas formas divergem tanto no que diz respeito aos mecanismos cerebrais envolvidos como nas estruturas anatómicas. 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 córtices entorrinal, perirrinal e para-hipocampal. As memórias implícitas envolvem

diferentes estruturas como a amígdala, os gânglios da base e o cerebelo (Izquierdo, 2002; Squire & Kandel, 2003).

A memória explícita, retém informações que o indivíduo processa conscientemente, armazena e evoca informação de fatos e de dados levados ao nosso conhecimento através dos sentidos e de processos internos do cérebro, como associação de dados, dedução e criação de idéias, ou conhecimentos que possam ser contados ou relatados por nós. Esse tipo de memória é levado ao nível consciente através de proposições verbais, imagens, sons etc. A memória declarativa inclui a memória de fatos vivenciados pela pessoa (memória episódica) e de informações adquiridas pela transmissão do saber de forma escrita, visual e sonora (memória semântica) (Baddeley, 2011; Grieve, 2005).

As memórias explícitas são subdivididas em Memória Episódica e Memória Semântica. As memórias episódicas são aquelas referentes a eventos aos quais assistimos ou participamos, ou seja, são as memórias autobiográficas. É relativa à lembrança de coisas e eventos associados há um tempo ou lugar em particular. Refere-se à informação com contexto espacial e temporal específico, exemplo: a lembrança dos episódios ocorridos durante uma festa na infância ou do conteúdo de uma determinada conversa. A memória episódica tende a ser afetada com o avanço da idade, e está relacionada à dificuldade de atuar no ambiente mais do que no aprendizado (Izquierdo, 2002). As memórias semânticas são responsáveis por nossos conhecimentos acerca do mundo, por produtos verbais, como nomes dos lugares, descrições de acontecimentos sobre o mundo, vocabulários e normas sintáticas carregam informações que são de conhecimento geral, como o conhecimento em língua portuguesa ou história. Sua função é lembrar o passado, mas também planejar o futuro (Grieve, 2005).

A memória implícita (procedimento) quando forem referentes a capacidades ou habilidades motoras ou sensoriais difíceis de serem declaradas ou descritas. Andar de bicicleta, dirigir um automóvel é exemplos de memórias procedimentais que armazenam

dados relacionados à aquisição de habilidades mediante a repetição de uma atividade que segue sempre o mesmo padrão. Nela se incluem todas as habilidades motoras, sensitivas e intelectuais, bem como toda forma de condicionamento. A capacidade assim adquirida não depende da consciência. Somos capazes de executar tarefas, por vezes complexas, com nosso pensamento voltado para algo completamente diferente (Baddeley, 2011).

2.4.3 Hipocampo e seu envolvimento na formação de memórias

O hipocampo é uma estrutura encefálica localizada no lobo temporal, bilateralmente, é um importante componente do sistema límbico, desempenhando um papel fundamental na formação de memórias de curta e longa duração sendo que diferentes áreas corticais aferentes e eferentes interagem com esta estrutura para regular a aquisição e o armazenamento de novas informações (Izquierdo, 2002). Anatomicamente, a cabeça do hipocampo, corpo e cauda são ligados a regiões distintas do córtex entorrinal, que transmite a informação processada a partir do córtex de associação para o hipocampo (Hackert et al.,2002).

A formação de uma memória de longa duração envolve uma série de processos metabólicos no hipocampo e em outras estruturas cerebrais, processos estes que compreendem diversas fases e que requerem entre três e oito horas. O conjunto desses processos e o seu resultado final são chamados de consolidação. O hipocampo desempenha um papel crucial na consolidação da memória.

Os hipocampos, por desempenharem um papel crucial na memória, principalmente a declarativa, têm sido uma das regiões cerebrais mais estudadas. Particularmente a memória declarativa é relevante neste tipo de estudo por ser uma das primeiras a sofrer alterações nos pacientes com DA (Van Petten, 2004). Além disso, como essas regiões são importantes para o

funcionamento da memória declarativa, parece haver associação entre a atrofia do hipocampo e o desempenho da memória verbal imediata em indivíduos-controle (Bottino, 2000)

Um recente estudo de Chen et al., (2010) constatou que pode ocorrer uma maior redução do volume da cabeça do hipocampo em relação à cauda relacionada com a idade. O volume da cauda direita do hipocampo pode estar relacionado com a memória espacial, enquanto o volume do corpo do hipocampo esquerdo pode estar associado com a memória verbal. Nesta mesma linha encontramos o estudo de Hackert et al., (2002) investigaram 511 participantes, com idades entre 60-90 anos, quanto ao desempenho da memória verbal e sua relação com diferentes regiões do hipocampo, a saber, à cabeça, ao corpo ou à cauda. O estudo avaliou o desempenho da memória através de teste de aprendizagem com 15 palavras, incluindo as tarefas de recordação imediata e tardia. Participantes que mostraram maior volume da cabeça hipocampal, apresentaram desempenho significativamente maior no teste de memória, principalmente na evocação tardia. Os dados sugerem envolvimento seletivo da cabeça do hipocampo na memória verbal. No entanto, no estudo de Van Petten (2004) de meta-análise de 33 estudos com adultos mais velhos, a observação mais marcante foi a extrema variabilidade: a evidência de uma relação positiva entre o tamanho do hipocampo e a capacidade de memória episódica em adultos mais velhos foi surpreendentemente fraca.

Schmand et al., (2011) avaliaram o valor de testes neuropsicológicos, volumetria do hipocampo para diagnosticar a Doença de Alzheimer em grupos etários mais jovens e mais velhos. Indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL, n = 179), indivíduos com DA (n = 91), e controles normais (n = 105). O CCL foi definido de acordo com queixas subjetivas de memória, corroboradas por um informante e um escore anormal na recordação tardia do subteste Memória Wechsler Scale-Revised, e o Mini-Exame do Estado Mental com pontuação maior que 23. Os testes neuropsicológicos e volumetria foram as técnicas mais informativas, com 84% e 82% de classificações corretas. Esses números aumentaram

ligeiramente quando as técnicas foram combinadas. Todas as análises foram repetidas para as metades mais jovens (<75) e mais velhos (≥ 75) da amostra. Avaliação neuropsicológica e volumetria de hipocampo são os métodos de diagnóstico de primeira escolha, se DA é suspeita. Em outro estudo de Devanand et al., (2007) acharam menores volume do hipocampo em pacientes com CCL com Mini-Exame do Estado Mental (MMEE) pontuações $>$ ou $= 27$ em 30 (21% convertido em DA) e no subgrupo de pacientes com CCL amnésico (35% convertidos em DA). Resultados semelhantes foram obtidos no teste Adultos Wechsler Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), menores volumes do hipocampo contribui para a previsão de conversão para Doença de Alzheimer. No entanto, a combinação desses volumes com a idade e medidas cognitivas leva a altos níveis de previsão que podem ter potencial para aplicação clínica. No estudo de Yavuz et al., (2007) e também de Paul et al., (2011) confirmaram que o MMEE foi correlacionado com o volume do hipocampo. Concluíram que a volumetria do hipocampo pode ser usado no diagnóstico precoce de comprometimento cognitivo, bem como classificação de declínio cognitivo.

Dawe et al., (2011) combinaram a ressonância magnética e histopatologia *post mortem* em 100 idosos do Projeto Memória Rush e Envelhecimento e o Estudo das Ordens Religiosas. Queriam validar as informações contidas nos dados *post mortem*, e testaram a hipótese de que o volume do hipocampo pós-morte é menor em indivíduos com diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer em comparação com indivíduos com comprometimento cognitivo leve ou não, como observado em estudos de imagem ante-morte. Posteriormente, as relações de volume do hipocampo pós-morte para DA foi examinado. Foi demonstrado que o volume do hipocampo era menor em pessoas com diagnóstico clínico de DA em comparação com aqueles sem comprometimento cognitivo. Além disso, o volume do hipocampo estava relacionada com múltiplas habilidades cognitivas avaliadas próxima à morte, com sua forte associação com a memória episódica. Globalmente, este inquérito confirmou a relação do volume do

hipocampo medido *post mortem* para o diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer e as medidas de cognição e concluiu que DA afeta o volume do hipocampo em idade avançada.

Figura 3 – imagem ilustrativa do hipocampo.

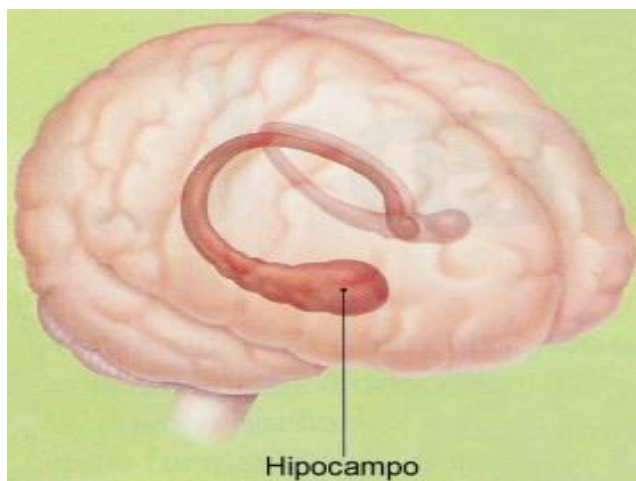


Figura 3. Imagem ilustrativa da localização do hipocampo.

2.4.4 Alterações na memória com o envelhecimento

O processo natural de envelhecimento é caracterizado pelo declínio de diferentes funções cognitivas, como a memória e a aprendizagem. A memória é uma das funções cognitivas mais importantes porque ela forma a base da aprendizagem, e armazenamento mental do passado, presente e futuro. Em relação à memória, no decorrer dos anos, ocorrem alterações tanto na aquisição quanto na evocação de novas informações (Quevedo, Martins e Izquierdo, 2006). É comum os idosos apresentarem dificuldades de lembrar determinados eventos. Quando existe a queixa de dificuldade de memória deve-se definir, se configura um “esquecimento normal” que faz parte do envelhecimento sadio, ou início de um processo demencial.

Testes psicológicos medindo aprendizagem demonstraram declínio cognitivo relacionado com a idade (Brucki, 2004). Os problemas de memória e aprendizagem no idoso

estão relacionados ao processo de codificação da informação (Camargo et al., 2006) que aparentemente é o que inicia a falhar no processo de envelhecimento. Portanto, o declínio do desempenho observado em testes de memória episódica (memória associada à capacidade de armazenar e evocar eventos) ocorre como parte do processo natural do envelhecimento.

Uma vez que a memória para eventos (episódica) tende a piorar com a idade, isto torna o idoso mais propenso a se relacionar com mais dificuldade com o ambiente e de diminuir a capacidade de realizar novos aprendizados sobre acontecimentos recentes. Estes idosos têm maior dificuldade, no momento da gravação da memória na organização das novas informações e no uso de estratégias para registrá-las de forma eficiente. No resgate da informação, portanto, estes idosos apresentam dificuldade em acessar as informações gravadas (Yassuda, 2010).

De forma diferente, a memória semântica tende a persistir mais ou menos intacta durante a velhice saudável (Yassuda et al., 2010) uma vez que esta é reforçada constantemente devido às experiências consecutivas e ininterruptas que o indivíduo realiza com a linguagem durante todo o curso de vida. Isto atuaria como protetor do declínio deste tipo de memória.

2.5 FUNCIONALIDADE NO ENVELHECIMENTO

As transformações que ocorrem no processo de envelhecimento podem trazer consequências, como limitações funcionais, que levam a dependência em atividades cotidianas. A capacidade funcional pode ser definida como o grau de preservação da habilidade em executar, de forma autônoma e independente, as atividades de vida diária básicas e as atividades instrumentais de vida diária, dependentes de habilidades físicas e mentais. A perda da autonomia e da independência leva o idoso a um quadro de fragilidade, de sofrimento, de exacerbação de sua doença e vulnerabilidade.

A incapacidade funcional resulta não apenas de uma deficiência orgânica, mas da interação entre a disfunção apresentada pelo indivíduo, à limitação de suas atividades, à restrição da participação social e aos fatores ambientais e pessoais que interferem no seu desempenho do dia a dia do idoso, podendo funcionar como barreiras ou facilitadores do estado funcional (Cunha et al., 2009).

Os indicadores para avaliar a funcionalidade envolvem medidas de independência funcional em termos de atividades cotidianas, denominadas atividades de vida diária (AVDs). As atividades de vida diária (AVDs) compreendem aquelas atividades que se referem à sobrevivência e ao autocuidado (alimentação, higiene e locomoção), as atividades instrumentais de vida diária (AIVDs) são as relacionadas com atividades mais complexas, que necessitam de uma adaptação do indivíduo ao meio ambiente (tarefas domésticas, fazer compras, usar transporte pessoal ou público, controlar a própria medicação e finanças) e atividades avançadas de vida diária (AAVDs) são específicas para cada indivíduo, e estão associadas às tarefas realizadas no contexto social que podem trazer significado à existência. Elas incluem a manutenção das funções ocupacionais, recreacionais e a prestação de serviços comunitários (McIntyre & Atwal 2007, Novelli & Canon, 2012).

No envelhecimento, a avaliação funcional é de extrema importância, pois demarca a fronteira entre o envelhecimento normal e o patológico. O declínio funcional é um preditor do desenvolvimento de quadros demenciais, uma vez que o prejuízo funcional é o critério diagnóstico diferencial entre Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e as síndromes demenciais (Yassuda et al., 2010; Abreu et al., 2005).

Os critérios diagnósticos para demência estabelecem que os transtornos cognitivos devam ser suficientemente graves para interferir de modo significativo com as atividades profissionais ou sociais do indivíduo, caracterizando declínio funcional. Estas alterações podem ser investigadas com entrevistas feitas com o paciente e com o informante. Todos os

consensos consultados sugerem o uso de escalas de avaliação de atividades da vida diária para o diagnóstico (Nitrini et al., 2005). Atividades de lazer diário na idade adulta e na velhice têm sido associadas ao envelhecimento bem sucedido. Isto implica, na maioria das vezes, a um estilo de vida engajado e parece estar relacionado à prevenção de declínio cognitivo. Estilo de vida prazeroso podem estar, também relacionados à manutenção da saúde mental e necessitam ser avaliados clinicamente para que se possa buscar novos aportes preventivos e intervenções terapêuticas mais eficazes frente ao diagnóstico de déficits cognitivos (Dodge et al., 2008; Hughes et al., 2010; Jopp & Hertzog, 2010).

As escalas de avaliação costumam ordenar a observação do comprometimento da capacidade de cuidar de si mesmo e de executar tarefas cotidianas. Segundo Yassuda et al., (2010), os estudos internacionais apontam quatro AIVDs como sendo fortes preditores de demências: dificuldades no uso de telefone, no uso dos meios de transporte, no manejo de medicamentos e no manejo de finanças, sendo que essa última costuma ser a primeira capacidade a demonstrar prejuízo.

Em estudo recente Bourne (2009) descreveu as restrições nas AIVDs em cada tipo de CCL. A amostra foi de 566 pessoas, sendo 311 sem alteração cognitiva e 255 idosos (entre 60 e 94 anos) com CCL. Foram aplicados o índice de Barthel e o Seoul-IADL para atividades de vida diária e instrumentais de vida diária, respectivamente. Os resultados mostraram que pacientes com CCL amnésicos apresentaram um desempenho pior em 4 do total de 15 itens da avaliação de AIVDs (telefone, transporte, finanças e dispositivos domiciliares) quando comparados com as pessoas sem déficit cognitivo. Os achados sugerem que o perfil do desempenho nas AIVDs, de acordo com os itens comprometidos na avaliação, são preditores para identificação do tipo de CCL.

No estudo de Paixão & Reichenheim (2005) os instrumentos mais utilizados em uma revisão sobre os instrumentos de avaliação funcional para idosos no Brasil foram: Índice de

Barthel, Escala de Atividades de Vida Diária de Katz, Escala de AIVDs de Lawton e Brody e Pfeffer e Medida de Independência Funcional (MIF).

Todas as escalas que medem a capacidade funcional nos auxiliam a classificar e adequar os processos terapêuticos para os idosos e, também propor programas governamentais de apoio a esta parcela da população, que é a que mais cresce no momento.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Sabidamente o volume do hipocampo diminui na idade adulta tardia e este fenômeno apresenta íntima relação com o declínio cognitivo, particularmente da memória e aprendizado, uma das principais funções hipocampais (Erickson et al., 2010). No sentido de buscar a etiologia para este encolhimento do volume hipocampal diversos autores passaram nas últimas duas décadas a investigar a ação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) sobre a estrutura e ação hipocampal. Um crescente acúmulo de evidências tem relacionado o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) como uma das mais importantes neurotrofinas a exercer atividade moduladora de sinapses hipocampais envolvidas em memória e aprendizado (Forlenza et al., 2010; Nacmias et al., 2004; Verghese et al., 2006).

No entanto, os fatores que desencadeiam estas alterações continuam a ser uma questão de especulação (Dawe et al., 2011; Devanand et al., 2007; Driscoll et al., 2009; Erickson et al., 2010; Hänggi et al., 2011; Van Petten, 2004; Lye et al., 2004). No entanto estes estudos têm apresentado resultados inconclusos. Portanto, o presente estudo visou, principalmente, o desenvolvimento de associações de métodos investigativos para maior compreensão da etiologia das alterações cognitivas, tão frequentes no processo do envelhecimento. Para tanto empregamos a associação de quatro instrumentos de investigação: (i) neuroimagem hipocampal através da volumetria por ressonância magnética, (ii) dosagem do BDNF sérico, (iii) testes de memória e (iv) escalas funcionais em uma amostra de idosos.

Um dos principais motivos para que realizássemos este estudo incluiu a possibilidade de maior compreensão da participação do BDNF sobre as estruturas hipocampais e suas

funções cognitivas. De particular interesse foi à busca de uma maior capacidade de discriminar o processo neuromodulador exercido pelo BDNF (Verghese et al., 2006). Por outro lado nenhum estudo, até onde sabemos correlacionou volumetria hipocampal e BDNF sérico com as medidas de mudanças cognitivas e de funcionalidade nos idosos. Com isto, pensamos que nosso estudo poderá contribuir para maior compreensão do processo do envelhecimento. Até onde sabemos este é o primeiro estudo analisando conjuntamente a relação entre todas estas variáveis.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a relação entre os níveis séricos do BDNF, os volumes hipocâmpais, o desempenho de memória e a funcionalidade em uma amostra de idosos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (i) Correlacionar os níveis séricos do BDNF com a volumetria dos hipocâmpos, com o desempenho de memória e funcionalidade nos idosos.
 - (ii) Correlacionar a volumetria dos hipocâmpos com o desempenho de memória e com a funcionalidade dos idosos.
-

5 SUJEITOS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

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

Estes achados foram correlacionados com as mensurações dos níveis séricos do BDNF, com a idade e com os resultantes de aplicações de testes e escalas que avaliaram a memória e os graus de funcionalidade de Atividades de Vida Diária (AVDs).

5.2 TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado através das fórmulas do Coeficiente de Correlação de Pearson descritas em Hulley (2001). Devido à escassez de dados na literatura, o cálculo foi baseado em um coeficiente de correlação regular entre as variáveis ($\geq 0,4$), com um poder de 80% e um nível de significância de 5%. Desta forma, obteve-se um total mínimo de 47 pacientes.

5.3 SUJEITOS E AMOSTRA

5.3.1 Caracterização e recrutamento da amostra

Inicialmente foi feita uma pesquisa semanal junto ao Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) do Hospital São Lucas da PUCRS com o objetivo de selecionarmos possíveis pacientes com mais de 60 anos que haviam realizado, nos últimos dias, exames de volumetria hipocampal por ressonância magnética (RM) devido a queixas de esquecimentos. Foram, ao todo, selecionados cento e sessenta e quatro idosos.

Após termos a lista com os nomes e telefone 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 Ciências Médicas e 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, o pesquisador responsável combinava uma data e local no Hospital São Lucas da PUCRS para a aplicação das escalas de memória e funcionalidade, após ter assinado o Termo de Consentimento Informado para Voluntário. Após, era realizada a coleta de sangue para análise do BDNF sérico.

A seleção de exames de ressonância ocorreu entre março e dezembro de 2011. Dos cento e sessenta e quatro idosos, foram excluídos: um devido à presença de doença neurológica, dois por apresentarem depressão e hipotireoidismo, três estavam fazendo quimioterapia, quatro sofreram acidente vascular cerebral (AVC), doze tinham dificuldades de locomoção, treze não moravam em Porto Alegre, vinte e quatro não foram encontrados e cinquenta e seis se negaram a participar do estudo.

Por fim foram selecionados quarenta e nove 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 do Hospital São Lucas da PUCRS (Anexo A).

Após, foram avaliados com testes de memória e escalas funcionais, pelo pesquisador responsável pelo estudo, auxiliado pela equipe de neuropsicologia do ambulatório de idosos, todos com treinamento prévio. Foram submetidos à coleta de sangue para avaliação dos níveis séricos de BDNF.

Posteriormente os resultados laboratoriais da análise do BDNF sérico foram correlacionados com as análises da volumetria por RM dos hipocampos e com o resultado dos testes de memória e escalas funcionais aplicadas. A figura 4 ilustra o fluxograma de inclusão de pacientes.

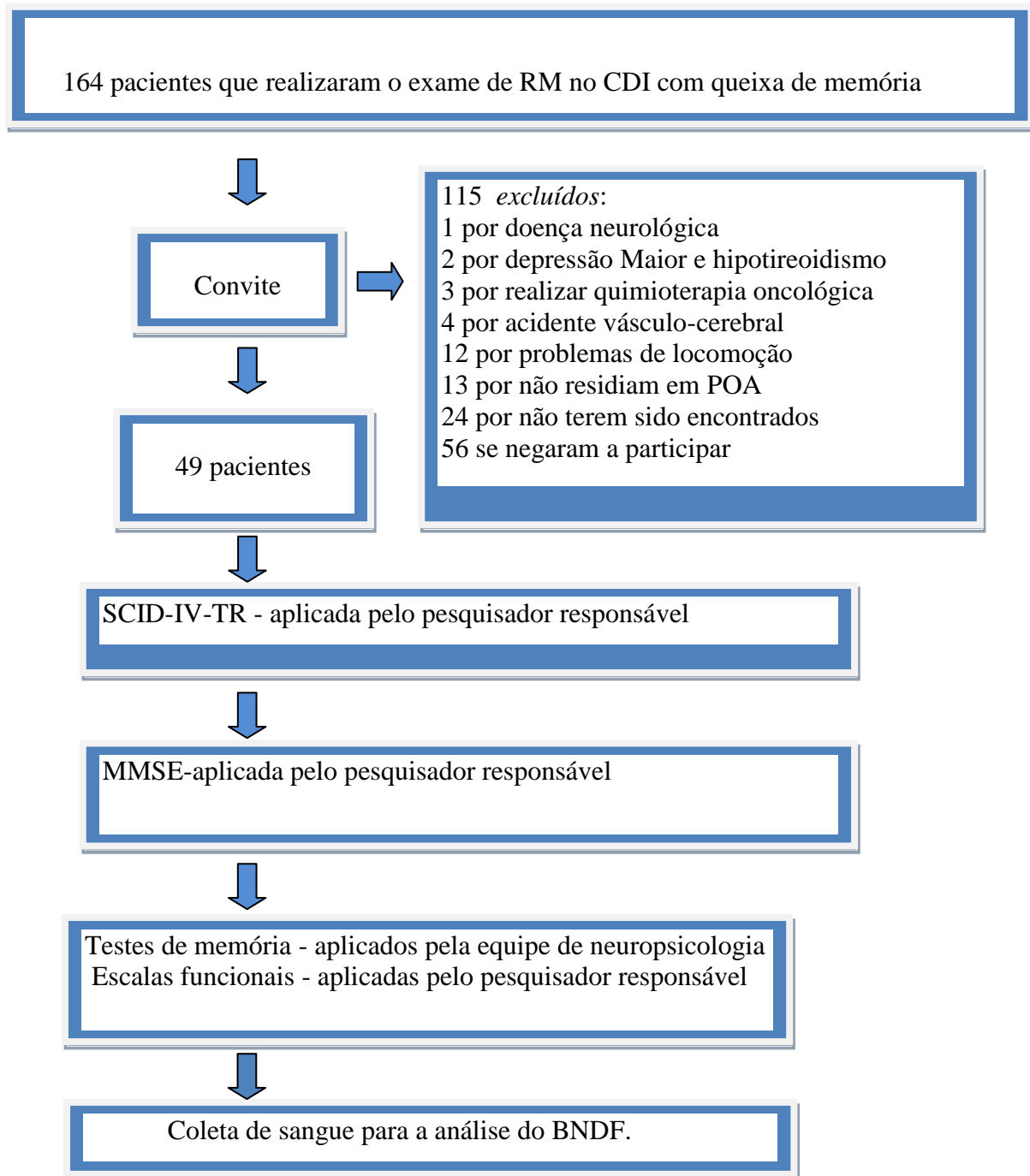


Figura 4 - Fluxograma da participação dos pacientes.

5.3.1.1 Critérios de Inclusão:

- Ter *mais de 60 anos*
- Ambos os sexos
- Com queixas de esquecimento
- Ser destro
- Ser alfabetizado.
- Assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Não preencher Critérios para:

- Doenças psiquiátricas graves: esquizofrenia, Transtorno de Humor Bipolar, Transtorno Depressivo ou hipotireoidismo ou abuso/dependência de substâncias psicoativas.
- Doença neurológica grave do sistema nervoso central (AVC, Parkinson); Doença clínica grave ou descompensada; quimioterapia.
- Deficiência visual ou auditiva grave ou Retardo Mental.

5.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Os sujeitos do estudo foram submetidos a entrevistas semi-estruturadas 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 (Anexo B). A seguir, foi aplicada uma entrevista para excluir possíveis transtornos psiquiátricos que poderiam alterar os níveis de BDNF sérico. Na exclusão de transtornos psiquiátricos foi aplicada uma escala breve para diagnóstico de transtornos mentais através da escala Structured Clinical Interview For DSM-IV-TR (SCID- IV-TR). Foi aplicado o mini

exame do estado mental (MMEE) para avaliar os déficits cognitivos e as Escala de Memória de Wechsler (WMS-R), que avalia separadamente a memória verbal (denominada de memória lógica) e visual (denominada de reprodução visual), imediata e tardia. Também foi utilizado o teste do Aprendizado Verbal de Rey que avalia aprendizado de memória imediata e de reconhecimento tardio e as escalas funcionais (Katz e Lawton), a partir de informações fornecidas pelo idoso, cônjuges e ou familiares, com a finalidade de obtenção de dados de funcionamento diário do mesmo.

Após a aplicação dos testes para avaliação da memória e das escalas, os idosos foram submetidos à coleta de sangue e este encaminhado para o laboratório do Hospital São Lucas da PUCRS para posteriormente ser realizada a análise do BDNF.

O estudo comparou os pacientes enfocando desempenho de memória, funcionalidade e os níveis séricos de BDNF relacionando com as imagens volumétricas por RM dos hipocampos. A seguir, serão descritos os procedimentos de aplicação de escalas, aquisição de neuroimagens.

5.4.1 Instrumentos

Foram realizadas cinco avaliações nos pacientes, após a seleção dos exames de imagem por RM (volumetria dos hipocampos):

- a) Uma entrevista semi-estruturada para excluir doença mental grave, aplicação do SCID-IV-TR, realizada pelo pesquisador responsável;
 - b) A aplicação do mini exame do estado mental (MMEE), pelo pesquisador responsável, para avaliar os déficits cognitivos;
 - c) A aplicação de testes de memória foi realizada pela equipe da neuropsicologia;
-

- d) A aplicação das escalas funcionais Katz e Lawton pelo pesquisador responsável, para avaliar os prejuízos das AVDs e AIVDs;
- e) Coleta de sangue para a análise do BNDF.

5.4.1.1 Ressonância Magnética

O aparelho de Ressonância Magnética onde foram realizados os exames é um Magnetom Vision Plus de 1,5 T, da marca Siemens. A seqüência 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 aonde são visualizadas. Utilizando o Software Neuroline e a ferramenta de desenho livre de região de interesse (ROIS) os hipocampos foram desenhados. O hipocampo é medido desde a sua cabeça até a porção inicial da cauda usando um protocolo para garantir que seus limites sejam corretamente estabelecidos.

5.4.1.1.1 Protocolo para a Aquisição da Ressonância Magnética Volumétrica (RMV)

Antes da realização da RMV, os sujeitos 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 Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) do Hospital São Lucas da PUCRS,

5.4.1.1.2 Volumetria dos hipocampos (Sequências de aquisição)

Todos os pacientes foram examinados em um aparelho Siemens Magnetom Vision Plus de 1,5 T com bobinas de gradiente de 25 mT/m (amplitude máxima de gradiente). As seqüências foram determinadas por um protocolo previamente discutido no Programa de Cirurgia da Epilepsia/HSL-PUCRS. Foram adquiridas as seguintes seqüências:

5.4.1.1.2.1 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 ela avalia os hipocampos permitindo um detalhamento das camadas brancas e cinzentas, identificação dos sulcos colaterais, giros parahipocampais, das amígdalas, corpos mamilares e fórnices. 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.

5.4.1.1.2.2 Pós-processamento das imagens e identificação das patologias:

As imagens após a aquisição foram transferidas para duas estações de trabalho: (i) Macintosh com a utilização do programa Osirix, e (ii) para uma estação de trabalho Siemens Magic View com programa e software do fabricante.

5.4.1.1.2.3 A sequência IR ponderada em T1

Esta sequência é 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 é 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). A sistematização dos passos para pós-processamento está descrita a seguir, utilizando o Software Neuroline usando como exemplo a volumetria dos hipocampos:

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 Hipocampos ficam armazenadas no servidor de arquivos (//prescott/SMB).
 3. Após carregar todas as imagens, o software Neuroline mostra uma janela com informações da série, como segue:
 4. Ajustar o brilho e contraste das imagens (Processamento > Ajuste de Brilho e Contraste). Clicar em “Aplicar a todos os cortes” e depois “Fechar”.
 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).
-

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 nossos ROIS 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, verifica-se o seu volume. (Resultados > Volumes das Estruturas no exame).

No software Neuroline as imagens são uma do lado da outra, porém as imagens adquiridas no equipamento possuem um espaço de 0,9 mm de espessura entre uma imagem e a outra. Cada imagem possui 3,0 mm de espessura. Por esse motivo, o resultado final do volume calculado pelo Neuroline deverá ser multiplicado por uma constante equivalente a 1,3 mm. Essa constante é calculada da seguinte forma: soma-se a espessura de corte com o espaçamento entre os cortes e divide-se pela espessura do corte ($3,0 + 0,9 = 3,9 / 3,9 \div 3,0 = 1,3$).

O reconhecimento dos limites anatômicos das estruturas a serem mensuradas torna-se de maior importância para a correta avaliação volumétrica. A utilização de dois profissionais com experiência torna o método reprodutível e de grande acuidade diagnóstica. Desta forma semi-automática, foi realizada sistematicamente a volumetria de várias estruturas encefálicas. A volumetria foi realizada pela física responsável do CDI do Hospital São Lucas da PUCRS.

Para a exclusão de transtornos psiquiátricos utilizamos: O SCID-IV-TR.

5.4.1.2 Escala Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID- IV-TR) **(Anexo C)**

O SCID-IV-TR é um instrumento para entrevista psiquiátrica com fins de diagnóstico, sendo que deve ser aplicado por clínico treinado e familiarizado com o mesmo. É baseado nos critérios diagnósticos do DSM-IV-TR, e é amplamente utilizado em pesquisas na área de saúde mental. É dividido em módulos, sendo que cada um tem perguntas iniciais de rastreamento e direcionamento da entrevista para os prováveis diagnósticos. Os seis módulos são episódios de humor (A), episódios psicóticos (B), transtornos psicóticos (C), transtornos de humor (D), transtornos por abuso de substâncias (E) e transtornos de ansiedade, alimentares e somatoformes (F) (Gonçalves et.al., 2008). A escala foi administrada pelo pesquisador responsável, de forma ambulatorial, através de uma entrevista com o paciente e ou seu responsável.

5.4.1.3 Mini exame do estado mental (MMEE) (Anexo D).

A fim de testar os déficits cognitivos nos participantes, foi aplicado o mini exame do estado mental (MMEE). Trata-se de um dos testes de rastreio cognitivo mais utilizado no mundo, que avalia: orientação, registro, atenção e cálculo, recuperação e linguagem (Bertolucci et al., 1994). Um escore de 23/24 pontos ou menos, de um máximo de 30, tem sido considerado como indicativo de déficit cognitivo e possível demência (Mackinnon & Mulligan, 1998). O MMEE é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em 7 categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas: *orientação para tempo* (5 pontos), *orientação para local* (5 pontos), *registro de 3 palavras* (3 pontos), *atenção e cálculo* (5 pontos), *lembrança das 3 palavras* (3 pontos), *linguagem* (8 pontos), e *capacidade construtiva visual* (1 ponto). O escore do MMEE pode

variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. Os pontos de corte que foram usados no nosso estudo foram: analfabetos - 18 pontos; 1 a 3 anos de escolaridade - 22; 4 a 7 anos de escolaridade - 24; mais de 7 anos de escolaridade - 26 (Herrera et al., 2002, Jacinto et al., 2011). A escala é simples de usar e pode ser facilmente administrada em 5-10 minutos.

Dentre os testes de avaliação da memória utilizamos: Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) e o Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (RAVLT).

5.4.1.4 Teste de Memória de Wechsler Revisado - WMS-R

O teste utilizado para avaliar a memória foi o teste de Memória de Wechsler Revisado –WMS-R (do inglês *Wechsler Memory Scale- Revised - WMS-R*) (Wechsler, 1987). O WMS-R é uma bateria de testes de memória, constituída por testes de memória verbal e visual, nessa pesquisa foi utilizado um teste verbal (denominado de memória lógica) e um visual (denominado de reprodução visual). Os escores foram determinados de acordo com a idade, conforme a tabela do manual do WMS-R, e transformados em desvios padrões do escore bruto do sujeito (ES). É subtraída a média do escore da tabela do teste de acordo com a idade (EM) e dividida esta diferença pelo desvio padrão dos escores padronizados da tabela (SD) $ES - EM / SD$. Escores < -1,0 DP são considerados inferiores e escores > ou igual a -1,0 DP são considerados normais (Wechsler, 1987).

5.4.1.4.1 Administração do Teste de Memória Verbal (Teste da Memória Lógica I e II) (Anexo E)

A descrição dos testes consiste na leitura de duas histórias onde a audição tem papel central e após a leitura verifica-se o que o indivíduo conseguiu reter de informações. A

aplicação foi da seguinte maneira: são duas histórias diferentes a serem lidas (Historia A e Historia B). A leitura da Historia A era feita de forma pausada e com entonação normal de voz e o indivíduo devia permanecer atento. Após a leitura da primeira história pedia-se que o indivíduo contasse toda a história que acabara de ouvir e se verificava o que ele conseguiu reter de informação. Cada acerto é registrado nos trechos da história. Parte-se então para a leitura da Historia B, onde o procedimento é o mesmo. Este teste consiste na aplicação da Memória Verbal I (Imediata). Após 30 minutos pede-se ao paciente para recordar as histórias que foram lidas (A e B), o que consiste na Memória Verbal II (Tardia). A partir daí foram comparados os resultados da aplicação dos dois testes.

5.4.1.4.2 Administração do Teste de Memória Visual (Teste da Reprodução Visual I e II) (Anexo F)

Para avaliação da memória visual, foram apresentados aos sujeitos quatro cartões com desenhos geométricos, mostrados durante dez segundos cada um, tendo sido solicitado ao mesmo que reproduzisse cada um, separadamente, após sua apresentação (memória imediata). Para avaliar a memória visual tardia, solicitou-se, após trinta minutos, que ele os reproduzisse novamente (sem nova apresentação dos estímulos).

5.4.1.5 Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey. (Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)) (Anexo G)

Elaborado por Rey (1964) o teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey, consiste em uma lista de 15 palavras não relacionadas lidas oralmente pelo examinador, as quais devem ser repetidas imediatamente após a pronúncia da última palavra da lista pelo paciente.

A mesma lista é lida 5 vezes, e a cada leitura o paciente deve repetir a maior quantidade de palavras que lembra, independente da ordem em forma pronunciadas. São contabilizados resultados de aprendizagem, evocação imediata e evocação tardia. Por fim, soma-se o total de recordações das 5 tentativas. Esse valor é subtraído pela média, considerando-se a idade e o sexo e dividido pelo desvio padrão, referidos na tabela do teste (Spreeen e Strauss, 1998). Assim, analisa-se a capacidade de aprendizagem e de armazenamento de informações. Os testes que envolvem aprendizado, isto é, a repetida exposição ao material a ser recordado, são mais sensíveis para detectar prejuízos de memória do que testes apresentados somente uma vez (Costa et al.,2004). Foi validada para a população brasileira por Malloy-Diniz, Cruz, Torres e Consenza (2000).

Dentre as múltiplas escalas de avaliação funcional existentes utilizamos:

5.4.1.6 Índice de Katz (Anexo H).

O Índice de Katz é uma escala mais descritiva que avalia desempenho em atividades da vida diária (AVDs), ou seja, sua capacidade funcional (tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, ter continência urinária e fecal e alimentar-se). Classifica os pacientes em independente, dependência moderada e muito dependente. Também respondida pelo cuidador ou pelo paciente. Pontuação: 6 – Independência; 4–Dependência moderada; 2 ou menos–Muito dependente.

5.4.1.7 Escala de Lawton (Anexo I).

É uma escala mais descritiva que avalia desempenho em atividades instrumentais de vida diária (AIVDs), ou seja, sua capacidade funcional (usar telefone, preparar comida, fazer compras, locomoção fora de casa, tomar medicação e cuidar do dinheiro). Classifica os

pacientes com independência, dependência leve, dependência moderada, dependência grave e totalmente dependente. Também respondida pelo cuidador ou pelo paciente. De acordo com o grau de limitação apresentado para o desempenho das AIVDs é possível determinar se a pessoa idosa é ou não capaz de manter uma vida independente. A pontuação máxima é 27 pontos. Essa pontuação serve para o acompanhamento da pessoa idosa, tendo como base a comparação evolutiva. As questões 4 a 7 podem ter variações conforme o sexo e podem ser adaptadas para atividades como subir escadas ou cuidar do jardim (Freitas & Miranda, 2006)

Pontuação: 9 – totalmente dependente; 10 a 15 – dependência grave; 16 a 20 – dependência moderada; 21 a 25 – dependência leve; 26 a 27 – independência.

As escalas foram administradas pelo pesquisador responsável, de forma ambulatorial, através de uma entrevista com o paciente e ou seu responsável.

5.4.1.8 BDNF - kit sandwich ELISA

Os níveis do BDNF séricos de 49 idosos foram mensurados através de um kit sandwich – ELISA disponível comercialmente e de acordo com as instruções do fabricante (Chemicon International, USA). A coleta de sangue foi realizada no posto de enfermagem onde foi coletado 5 ml de sangue de cada sujeito da amostra por venopunção e armazenado em um tubo de ensaio a vácuo sem anticoagulante. Imediatamente após a coleta, o sangue foi encaminhado diretamente ao laboratório no HSL-PUCRS, onde foi imediatamente centrifugado a 3000g por 5 minutos, e o soro congelado a - 80° C até a realização do ensaio. A análise foi realizada pela equipe e supervisionada pela chefe do setor de imunologia. Placas para microtitulação (96 poços fundo plano) foram revestidas por 24 horas com as amostras diluídas na proporção de 1:2 e a curva padrão na faixa de 7.8 a 500 pg of BDNF. As placas foram lavadas quatro vezes com tampão de lavagem, sendo adicionados os anticorpos anti-

BDNF de coelho (diluído 1:1000) e incubados por 3 horas à temperatura ambiente. Depois de lavadas, uma segunda incubação com anticorpos anti-coelho conjugados com peroxidase (diluído 1:1000) por 1 hora a temperatura ambiente foi adicionada. Após a adição de estreptavidina, substrato e solução preparada, a quantidade de BDNF foi determinada (absorbância em 450nm). A curva padrão demonstra a relação direta entre a densidade ótica (DO) e a concentração de BDNF: isto é, quanto maior a DO maior a concentração de BDNF na amostra.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Os participantes receberam um 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 do pesquisador responsável (Eloisa Ferreira). Este documento era assinado e, após, era fornecida uma cópia ao participante.

Não foram identificados riscos ou danos possíveis para os participantes que se submeteram à RM, tampouco à coleta de sangue para realização de mensuração do BDNF além do desconforto das coletas sanguínea. Quanto ao desconforto e tempo despendido no exame de RM, no preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e na participação da aplicação dos instrumentos psicométricos utilizados, estes foram considerados toleráveis.

Os pesquisadores se comprometem com a confidencialidade das informações relativas à identidade ou de informações pessoais que possam identificar o entrevistado. O presente trabalho à medida que presa pela avaliação de fatores auxiliares no tratamento e bem estar da população em estudo, sem violação da moral e invasão dos indivíduos, é pautado na ética vigente.

O objetivo deste presente estudo é identificar fatores que influenciem na patogênese do envelhecimento, podendo então trazer novas informações para fins de prevenção e tratamento.

7 MÉTODO ESTATÍSTICO

7.1 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A apresentação dos resultados ocorreu pela estatística descritiva através de média e desvio, bem como, a distribuição absoluta e relativa (n - %). A simetria das distribuições contínuas foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

A comparação das variáveis contínuas entre dois grupos independentes ocorreu pelos testes *t-Student* e de *Mann Whitney*; e quando a comparação ocorreu entre 3 ou mais grupos foi utilizada a Análise de Variância (*One Way*) com *Post Hoc* - teste de *Tukey*. Para avaliação da linearidade foi implementado o coeficiente de Correlação de *Pearson* e *Spearman*.

Os dados receberam tratamento estatístico através do software *SPSS 17.0 (Statistical Package to Social Sciences for Windows* - (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos) onde, para critérios de decisão foi adotado o nível de significância (α) de 5%.

8 RESULTADOS

8.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

A amostra foi constituída de 49 indivíduos com média de idade de 70,8 anos ($\pm 6,2$). A predominância foi de sujeitos do sexo feminino (55,1%), casados (57,1%), aposentados (75,5%), morando com alguém (cônjuge ou filhos) (83,7%), em uso de medicação (81,6%) e não fumantes (89,8%). A média de anos de estudo foi de 10,1 anos ($\pm 5,0$), sendo 44,9% com ensino fundamental incompleto ou completo, 26,5% com ensino médio completo e os restantes 28,6% com, no mínimo, curso superior incompleto.

A maioria tem uma renda inferior a cinco salários mínimos (61,2%), sendo importante ressaltar que 24,5% tinham uma renda superior a 10 salários mínimos.

Destaca-se que 49% dos indivíduos realizavam alguma atividade de lazer: como leitura, palavras cruzadas, trabalhos manuais (tricô, crochê e marcenaria) e caminhadas (por prazer) e 30,6% praticavam atividade física, predominantemente caminhada.

Os dados referentes à caracterização da amostra encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variáveis	n=49
Idade (anos) – Média ± DP	70,8 ± 6,2
Sexo – n(%)	
Masculino	22 (44,9)
Feminino	27 (55,1)
Estado civil – n(%)	
Solteiro	3 (6,1)
Casado	28 (57,1)
Separado	6 (12,2)
Viúvo	12 (24,5)
Nível de escolaridade – n(%)	
Fundamental incompleto	18 (36,7)
Fundamental completo	4 (8,2)
Médio completo	13 (26,5)
Superior incompleto	2 (4,1)
Superior completo	8 (16,3)
Pós-graduação	4 (8,2)
Escolaridade (anos) – Média ± DP	10,1 ± 5,0
Fonte de renda – n(%)	
Pensão	6 (12,2)
Salário	3 (6,1)
Ajuda de terceiros	3 (6,1)
Aposentadoria	37 (75,5)
Renda (s.m.) – n(%)	
1 – 2	17 (34,7)
3 – 4	13 (26,5)
5 – 6	7 (14,3)
> 10	12 (24,5)
Mora com alguém – n(%)	
Sim	41 (83,7)
Não	8 (16,3)
Ocupação atual – n(%)	
Trabalhando	4 (8,2)
Aposentado	35 (71,4)
Pensionista/dona de casa	10 (20,4)
Realiza atividades de lazer – n(%)	
Sim	24 (49,0)
Não	25 (51,0)
Atualmente usa alguma medicação/remédio – n(%)	
Sim	40 (81,6)
Não	9 (18,4)
É fumante – n(%)	
Sim	5 (10,2)
Não	44 (89,8)
Você realiza algum tipo de atividade física – n(%)	
Sim	15 (30,6)
Não	34 (69,4)

8.2 VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Ao exame volumétrico por ressonância magnética foi verificado que havia uma diminuição dos hipocampos bilateralmente, que estava mais presente no esquerdo (65,3%) quando comparado com o direito (51%). Segundo os valores de referência, média \pm DP, para se estabelecer o ponto de corte, utilizados no CDI-PUCRS, para determinar o momento em que uma diminuição volumétrica hipocampal já pode ser considerada atrofia foi de ($< 2,55 \text{ cm}^3$ para o hipocampo direito; $< 2,56 \text{ cm}^3$ para o hipocampo esquerdo). Os dados, média \pm DP, referentes aos resultados este exame volumétrico nos idosos da nossa amostra estão descritos na Tabela 2 e Figura 5. Na figura 6 e 7 podemos verificar as diferenças volumétricas entre idoso com atrofia importante nos dois hipocampos, mais acentuada no esquerdo. Na figura 7, a volumetria hipocampal de um idoso do nosso estudo mostra a preservação do volume dos hipocampos.

Tabela 2 - Resultados da volumetria hipocampal por RM

	Hipocampo Direito n (%)	Hipocampo Esquerdo n (%)
Média \pm DP	2,49 \pm 0,52	2,38 \pm 0,41
Com alteração ($< 2,55 \text{ HD}$; $< 2,56 \text{ HE}$)	25 (51,0)	32 (65,3)
Sem alteração	24 (49,0)	17 (34,7)

Média \pm DP (valores considerados normais); RM (ressonância magnética)

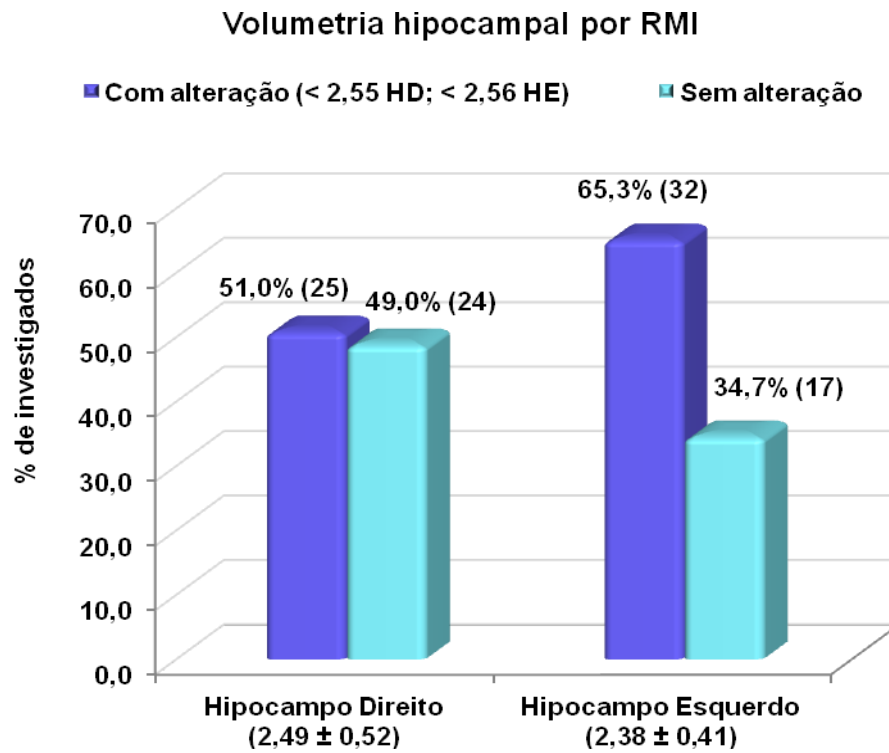


Figura 5- Distribuição absoluta (n) e relativa da volumetria hipocampal por RM segundo a lateralidade

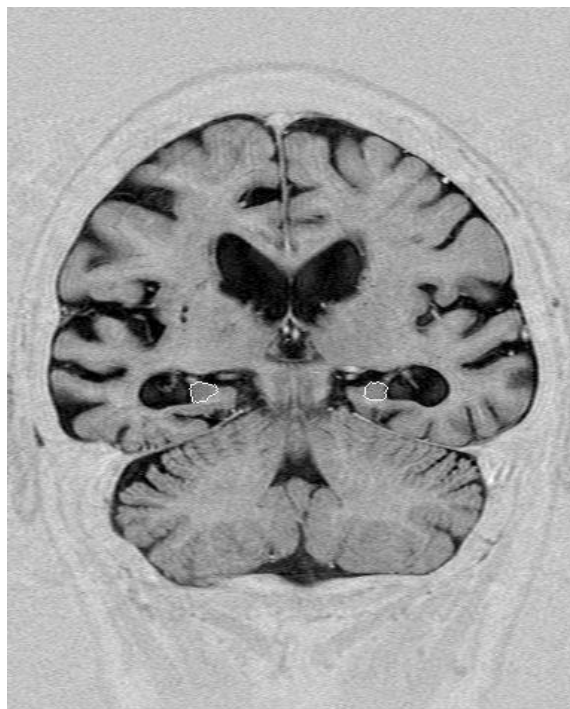


Figura 6 – Imagem de volumetria por RM de idoso da amostra com importante redução estrutural dos hipocampos direito e esquerdo.

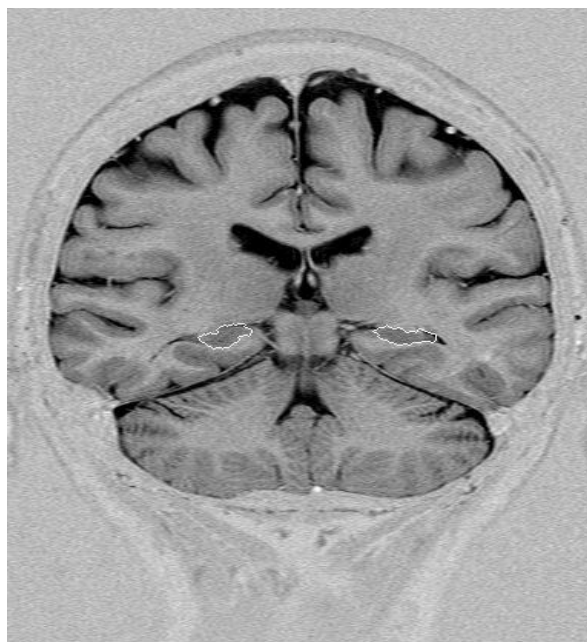


Figura 7 - Imagem de volumetria por RM de idoso da amostra sem redução estrutural dos hipocampos.

8.3 TESTE DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MMEE)

No teste do Mini-exame do estado mental (MMEE), o déficit cognitivo foi encontrado em 36,7% dos idosos. A média do escore foi de 25,1 pontos ($\pm 4,7$), conforme Tabela 3. Os pontos de corte que foram usados no nosso estudo foram: analfabetos - 18 pontos; 1 a 3 anos de escolaridade - 22; 4 a 7 anos de escolaridade - 24; mais de 7 anos de escolaridade - 26 (Herrera et al., 2002).

Tabela 3 – Dados referentes ao MMEE

	MMEE n (%)
Média \pm DP	25,1 \pm 4,7
Com alteração	18 (36,7)
Sem alteração	31 (63,3)

MMEE (mini exame do estado mental)

8.4 TESTES DO DESEMPENHO DE MEMÓRIA

Os dados referentes ao teste de memória estão descritos na Tabela 4. Maior alteração de memória foi encontrada no aprendizado verbal de Rey R recordação tardia (após 30m.) (51,%), seguido por aprendizado verbal de Rey (evocação imediata) (49%) e WMS-R (Memória Lógica imediata) (40,8%).

Tabela 4 – Dados referentes aos testes de memória

Testes	Média ± DP	Com alteração n (%)	Sem alteração n (%)
WMS-R (ML) I (imediate)	-0,87 ± 1,12	20 (40,8)	29 (59,2)
WMS-R (ML) II (tardio)	-0,58 ± 1,01	18 (36,7)	31 (63,3)
REY VERBAL (imediate)	-0,87 ± 1,46	24 (49,0)	25 (51,0)
REY VERBAL R (tardio)	-0,94 ± 1,44	25 (51,0)	24 (49,0)
WMS-R (RV) I (imediate)	-0,01 ± 1,11	10 (20,4)	39 (79,6)
WMS-R (RV) II (tardio)	-0,09 ± 1,35	16 (32,7)	33 (67,3)

Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) Teste da Memória Lógica I (imediate) e II (tardio); Rey Verbal (imediate) e Rey Verbal R (tardio); Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) Teste de Reprodução Visual I (imediate) e II (tardio)

8.5 TESTES DE FUNCIONALIDADE: TESTE DE LAWTON E ÍNDICE DE KATZ

Quanto à realização de atividades instrumentais de vida diária avaliada pelo escore de Lawton (Tabela 5), 77,6% dos idosos apresentavam-se independentes, 10,2% com dependência leve, 10,2% com dependência moderada e 2% com dependência grave. Ou seja, 22,4% apresentavam diferentes graus de dependência em sua funcionalidade.

Quanto ao **Índice de Katz**, que avalia formas mais graves de dependências: necessidade de auxílio para tomar banho, para vestir-se, para ir ao banheiro, incapacidade de manter a continência urinária e fecal e necessidade de auxílio de terceiros para se alimentar, nossa amostra de idosos não apresentou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre eles. Todos os idosos eram independentes nas atividades de vida diária.

Tabela 5 – Dados referentes ao escore de Lawton

	Lawton n (%)
Média ± DP	25,5 ± 3,3
Independência	38 (77,6)
Dependência leve	5 (10,2)
Dependência moderada	5 (10,2)
Dependência grave	1 (2,0)

8.6 ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS COM OS TESTES DE MEMÓRIA

É importante destacar que a realização de atividade de lazer é um fator significativamente associado com todos os testes de memória, ou seja, ter a atividade melhora o desempenho nesses testes.

Quanto ao WMS-R memória verbal (ML) I e WMS memória visual (MV) I a associação significativa foi encontrada também com a atividade de lazer e escolaridade ($p=0,035$), ou seja, idosos com maior escolaridade e praticando mais atividades de lazer, apresentam melhor desempenho nesse teste de memória.

Em relação ao WMS-R (ML) II e (MV) II, a associação significativa também foi com a atividade de lazer e escolaridade com o acréscimo da ocupação atual ($p=0,027$). Melhor desempenho foi obtido nos idosos que tem maior escolaridade, praticam atividade de lazer e ainda estão trabalhando quando comparados aos pensionistas ou dona de casa.

Para o Rey Verbal, aprendizado de memória verbal, a associação significativa foi também com a ocupação atual ($p=0,003$). Idosos que ainda estão trabalhando apresentaram uma associação positiva com memória, isto é, quanto mais envolvimento com ocupação laboral, melhor desempenho mnemônico.

No aprendizado de memória do Rey Verbal tardio, além da atividade de lazer, homens apresentaram melhor desempenho nesse teste do que as mulheres ($p=0,039$). As associações das variáveis sócio-demográficas com os testes de memória estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Associação das variáveis sócio-demográficas com os testes de memória

Variáveis	WMS-R (ML)	WMS-R (ML)	REY	REY VERBAL	WMS-R	WMS-R (MV)
	I	II	VERBAL	R	(MV) I	II
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Idade (anos) – r	-0,241 (p=0,095)	-0,011 (p=0,941)	-0,209 (p=0,150)	-0,082 (p=0,575)	-0,141 (p=0,333)	-0,052 (p=0,724)
Sexo						
Masculino	-0,81±1,31	-0,41±1,06	-0,63±1,60	-0,47±1,40	-0,08±1,16	-0,02±1,29
Feminino	-0,91±0,95	-0,71±0,96	-1,07±1,36	-1,32±1,39	0,04±1,09	-0,16±1,42
valor-p*	0,745	0,302	0,300	0,039	0,724	0,728
Estado civil						
Solteiro	-1,00±0,26	-0,40±0,10	-0,73±1,29	-1,30±0,30	0,10±0,96	0,67±0,67
Casado	-0,90±1,24	-0,61±1,13	-0,79±1,65	-0,77±1,43	-0,17±1,23	-0,23±1,40
Separado	-0,53±1,08	-0,18±0,89	-0,65±1,42	-0,90±1,74	0,35±1,01	0,65±1,39
Viúvo	-0,93±1,01	-0,73±0,90	-1,21±1,11	-1,28±1,56	0,13±0,92	-0,35±1,29
valor-p**	0,895	0,736	0,835	0,756	0,712	0,334
Escolaridade (anos) – r	0,302 (p=0,035)	0,285 (p=0,047)	0,239 (p=0,099)	0,207 (p=0,153)	0,284 (p=0,048)	0,296 (p=0,039)
Renda (s.m.) – r _s	0,253 (p=0,079)	0,252 (p=0,080)	0,266 (p=0,065)	0,275 (p=0,056)	0,185 (p=0,203)	0,182 (p=0,210)
Mora com alguém						
Sim	-0,89±1,13	-0,60±1,03	-0,85±1,52	-0,85±1,43	-0,03±1,17	-0,11±1,41
Não	-0,74±1,08	-0,48±0,93	-0,95±1,22	-1,43±1,49	0,05±0,83	-0,03±1,08
valor-p*	0,723	0,762	0,867	0,304	0,860	0,877
Ocupação atual						
Trabalhando	0,30±0,76	0,40±0,70^b	0,93±1,55^b	0,25±0,96	0,85±0,19	1,00±0,64^b
Aposentado	-0,89±1,16	-0,53±1,05^{ab}	-0,79±1,43^a	-0,89±1,49	0,01±1,14	0,02±1,35^{ab}
Pensionista/dona de casa	-1,24±0,76	-1,14±0,53^a	-1,86±0,57^a	-1,59±1,16	-0,45±1,06	-0,92±1,19^a
valor-p**	0,060	0,027	0,003	0,089	0,136	0,034
Realiza atividades de lazer						
Sim	0,28±1,09	0,12±1,02	0,30±1,44	0,35±1,39	0,45±0,79	0,33±1,18
Não	-1,44±0,81	-1,02±0,79	-1,42±1,29	-1,51±1,27	-0,46±1,21	-0,50±1,40
valor-p*	<0,001	0,001	0,006	0,004	0,003	0,029
Atualmente usa alguma medicação/remédio						
Sim	-0,82±1,09	-0,51±1,02	-0,84±1,52	-0,85±1,46	0,05±1,05	-0,03±1,33
Não	-1,08±1,26	-0,88±0,95	-1,00±1,26	-1,36±1,34	-0,31±1,39	-0,50±1,46
valor-p*	0,537	0,325	0,770	0,345	0,380	0,324
Você realiza algum tipo de atividade física						
Sim	-0,53±1,16	-0,26±1,03	-0,31±1,69	-0,59±1,51	0,33±1,15	0,16±1,48
Não	-1,02±1,08	-0,71±0,98	-1,12±1,30	-1,10±1,41	-0,17±1,07	-0,21±1,30
valor-p*	0,158	0,148	0,073	0,258	0,147	0,389

r=coeficiente de correlação de Pearson; * teste t-student; ** Análise de Variância (ANOVA) *one-way*

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pela Análise de Variância (*One Way*) com *Post Hoc* - teste de *Tukey* a 5% de significância.

Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) Teste da Memória Lógica I e II; Rey Verbal (imediato) e Rey Verbal R (tardio); Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) Teste da Reprodução Visual I e II

8.7 ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS COM ESCORES DO MMEE, LAWTON, VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E BDNF

Com o MEEM houve uma associação significativa e negativa com idade ($r = -0,347$; $p = 0,014$) e associação positiva com atividade de lazer ($p = 0,013$). Desta forma, idosos mais velhos apresentavam escores mais baixos no teste do MMEE, por outro lado os escores eram mais baixos neste teste entre os que não realizam atividade de lazer (Tabela 7).

Com os escores da Escala de Lawton a associação significativa e negativa se deu com a idade ($r = -0,311$; $p = 0,030$) e com as atividades de lazer ($p = 0,019$). Desta forma, idosos mais velhos e que não realizam atividade de lazer apresentaram pior desempenho neste teste (Tabela 7).

Nos exames de volumetria por RM dos hipocampos, foram obtidas mais associações significativas e positivas quando estas medidas eram comparadas com os resultados das atividades de lazer e ocupação. Isto é, idosos que não estão trabalhando e que não realizam atividade de lazer, apresentam menor volume do hipocampo esquerdo. Com o hipocampo direito, a associação foi apenas com a ocupação atual, isto é entre os que estão trabalhando o volume hipocampal é maior. Surpreendentemente, ser aposentado, não difere de ser pensionista ou dona de casa e se associa positivamente com volumes hipocampais menores: com o direito ($p = 0,015$) e com o esquerdo ($p = 0,027$) (Tabela 7).

Não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis de BDNF sérico e as variáveis sócio-demográficas na população de idosos de nossa amostra (Tabela 7).

Tabela 7 - Associação das variáveis sócio-demográficas com MMEE, Lawton, RM HIP e BDNF

Variáveis	MMEE Média±DP	Lawton Média±DP	RM HIP D Média±DP	RM HIP E Média±DP	BDNF Média±DP
Idade (anos) – r	-0,347 (p=0,014)	-0,311 (p=0,030)	-0,160 (p=0,272)	-0,291 (p=0,042)	-0,249 (p=0,084)
Sexo					
Masculino	24,9 ± 5,6	25,0 ± 4,3	2,56 ± 0,60	2,48 ± 0,36	0,58±0,09
Feminino	25,2 ± 3,8	25,9 ± 2,2	2,44 ± 0,44	2,30 ± 0,44	0,57±0,08
valor-p*	0,839	0,409	0,433	0,150	0,873
Estado civil					
Solteiro	28,0 ± 1,00	27,0 ± 0,0	2,31 ± 0,35	2,20 ± 0,36	0,63±0,01
Casado	24,6 ± 5,4	25,1 ± 4,0	2,56 ± 0,56	2,47 ± 0,38	0,57±0,08
Separado	26,2 ± 3,0	25,5 ± 3,2	2,56 ± 0,47	2,37 ± 0,40	0,58±0,08
Viúvo	24,9 ± 3,7	26,1 ± 1,6	2,35 ± 0,46	2,22 ± 0,48	0,55±0,11
valor-p**	0,616	0,719	0,595	0,299	0,560
Escolaridade (anos) – r	0,251 (p=0,082)	0,133 (p=0,361)	0,146 (p=0,317)	0,161 (p=0,271)	0,166 (0,255)
Renda (s.m.) – r _s	0,177 (p=0,224)	0,065 (p=0,658)	0,058 (p=0,691)	0,045 (p=0,759)	0,039 (0,790)
Mora com alguém					
Sim	24,8 ± 4,8	25,3 ± 3,5	2,51 ± 0,54	2,42 ± 0,40	0,58±0,08
Não	26,3 ± 3,6	26,4 ± 1,4	2,41 ± 0,38	2,20 ± 0,47	0,57±0,10
valor-p*	0,435	0,422	0,595	0,184	0,762
Ocupação atual					
Trabalhando	27,8 ± 0,9	27,0 ± 0,0	3,17 ± 0,19^b	2,87 ± 0,18^b	0,63±0,04
Aposentado	25,4 ± 4,8	25,5 ± 3,7	2,47 ± 0,53^a	2,37 ± 0,41^a	0,58±0,08
Pensionista/dona de casa	22,7 ± 4,1	25,1 ± 2,4	2,32 ± 0,34^a	2,23 ± 0,36^a	0,57±0,09
valor-p**	0,126	0,621	0,015	0,027	0,155
Realiza atividades de lazer					
Sim	26,7 ± 3,7	26,6 ± 1,6	2,57 ± 0,56	2,53 ± 0,40	0,60±0,07
Não	23,5 ± 5,0	24,4 ± 4,1	2,43 ± 0,47	2,24 ± 0,38	0,55±0,10
valor-p*	0,013	0,019	0,350	0,012	0,108
Atualmente usa alguma medicação/remédio					
Sim	25,2 ± 4,4	25,4 ± 3,3	2,50 ± 0,51	2,37 ± 0,43	0,58±0,08
Não	24,3 ± 5,9	25,9 ± 3,3	2,46 ± 0,55	2,42 ± 0,34	0,56±0,10
valor-p*	0,609	0,707	0,800	0,788	0,585
Você realiza algum tipo de atividade física					
Sim	26,5 ± 4,5	26,0 ± 2,6	2,44 ± 0,62	2,47 ± 0,38	0,58±0,07
Não	24,4 ± 4,6	25,3 ± 3,6	2,52 ± 0,47	2,34 ± 0,43	0,57±0,09
valor-p*	0,143	0,495	0,611	0,341	0,561

r=coeficiente de correlação de Pearson * teste t-student; ** Análise de Variância (ANOVA) *one-way* ^{a,b,c} Letras iguais não diferem pela Análise de Variância (*One Way*) com *Post Hoc* - teste de *Tukey* a 5% de significância. Mini exame do estado mental (MMEE); Ressonância Magnética Hipocampo Direito (RM HIP D) e Ressonância Magnética Hipocampo Esquerdo (RM HIP E); Escala de Lawton (Lawton).

8.8 ASSOCIAÇÃO ENTRE O VOLUME DO HIPOCAMPO (D E E) À RM E OS TESTES MMEE, DE MEMÓRIA E LAWTON

As associações entre os escores dos testes de memória, da escala funcional, MMEE e a volumetria do hipocampo estão apresentadas na Tabela 8. Houve associação positiva significativa em praticamente todas as relações avaliadas, ou seja, quanto mais alteração nos testes de memória, na escala funcional e no MMEE, menor a volumetria dos hipocampos. Esses resultados somente não foram significativos para as associações entre a volumetria do hipocampo direito com o MMEE ($p= 0,066$) e WMS-R-Memória Reprodução visual imediata ($p= 0,118$)

Na Figura 8: O gráfico de dispersão dos resultados da associação dos testes REY VERBAL (evocação imediata) e REY VERBAL R (recordação tardia) com a volumetria por RM dos Hipocampos Direito e Esquerdo demonstra que houve associação positiva e significativa entre todas as associações. Isto é, quanto maior o volume hipocampal, maior a capacidade da memória em registrar, armazenar e evocar de forma imediata ou tardiamente.

Tabela 8 - Associação entre os escores das imagens RM hipocampo (D e E) e os teste MEEM, Memória e Lawton

Associações	r	Valor-p§
RM Hip D vs MMEE	0,265	0,066
RM Hip E vs MMEE	0,358	0,012
RM Hip D vs WMS-R (ML) I	0,361	0,011
RM Hip E vs WMS-R (ML) I	0,477	0,001
RM Hip D vs WMS-R (ML) II	0,336	0,018
RM Hip E vs WMS-R (ML) II	0,441	0,002
RM Hip D vs REY VERBAL	0,419	0,003
RM Hip E vs REY VERBAL	0,555	<0,001
RM Hip D vs REY VERBAL R	0,379	0,007
RM Hip E vs REY VERBAL R	0,531	<0,001
RM Hip D vs WMS-R (MV) I	0,226	0,118
RM Hip E vs WMS-R (MV) I	0,311	0,030
RM Hip D vs WMS-R (MV) II	0,349	0,014
RM Hip E vs WMS-R (MV) II	0,397	0,005
RM Hip D vs Lawton	0,299	0,037
RM Hip E vs Lawton	0,374	0,008

§: Coeficiente de correlação (r) de Pearson

Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) Teste da Memória Lógica I(imediato) e II (tardio); Rey Verbal (imediato) e Rey Verbal R (tardio); Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) Teste da Reprodução Visual I e II; Mini exame do estado mental (MMEE); Ressonância Magnética-Hipocampo Direito e Esquerdo; Escala de Lawton

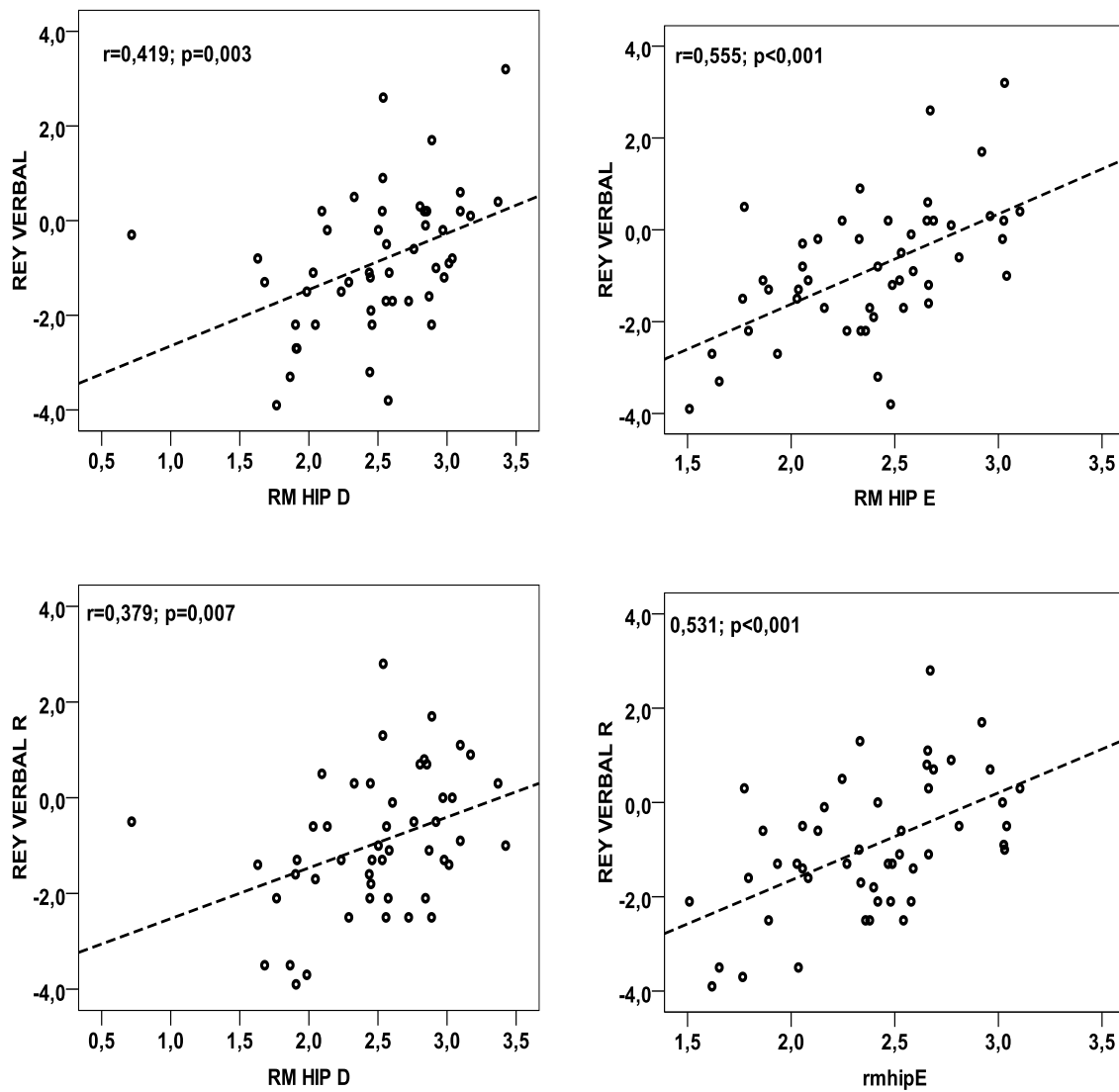


Figura 8 - Gráfico de dispersão dos resultados dos testes REY VERBAL e REY VERBAL R em comparação com a volumetria por Ressonância Magnética dos Hipocampus Direito (RM HIP D) e Esquerdo (RM HIP E).

8.9 ASSOCIAÇÕES DOS NÍVEIS DE BDNF COM VOLUMETRIA HIPOCAMPAL POR RM, COM OS TESTES DE MEMÓRIA, COM ESCORES MMEE E COM A ESCALA DE LAWTON

Os resultados das associações do BDNF com RM HIP, com os testes da memória, com o MMEE, com escores de Lawton e com a idade estão apresentadas na Tabela 9. Considerando a comparação entre BDNF e RM Hip, foi detectada correlação estatística significativa e positiva ($p < 0,001$), indicando que, quanto menor os níveis séricos do BDNF menor o volume dos hipocampus, tanto o do lado direito ($r = 0,407$, $p < 0,001$) quanto o do lado esquerdo ($r = 0,593$; $p < 0,001$). Quando o BDNF foi comparado ao MEEM, a correlação significativa também ocorreu ($r = 0,493$; $p < 0,001$), isto é, baixos níveis de BDNF se associaram a mais baixos escores neste teste, indicando um pior desempenho cognitivo.

Nas análises entre as associações dos níveis séricos de BDNF com os testes referentes à memória, todas estas se mostraram significativas e positivas, indicando que pior desempenho nos testes de memória se correlacionava com menores níveis séricos do BDNF ($p < 0,001$). Situação semelhante foi evidenciada nas comparações entre BDNF e Lawton ($r = 0,511$; $p < 0,001$).

Na Figura 9, o gráfico de dispersão mostra a correlação estatisticamente significativa e positiva entre os níveis séricos do BDNF e as medidas volumétricas dos hipocampus direito e esquerdo. Isto é, níveis mais baixos de BDNF se associaram a menores volumes hipocampais, com uma correlação mais forte com o hipocampo esquerdo ($r = 0,593$. $p < 0,001$).

Tabela 9 - Associação do BDNF com RM HIP, com os testes da memória, com o MMEE com escores de lawton e com a idade

Associações	r	Valor-p
BDNF vs RM Hip D	0,497	<0,001
BDNF vs RM Hip E	0,593	<0,001
BDNF vs MMEE	0,493	<0,001
BDNF vs WMS-R (ML) I	0,589	<0,001
BDNF vs WMS-R (ML) II	0,503	<0,001
BDNF vs REY VERBAL	0,548	<0,001
BDNF vs REY VERBAL R	0,432	<0,001
BDNF vs WMS-R (MV) I	0,389	<0,001
BDNF vs WMS-R (MV) II	0,465	<0,001
BDNF vs Lawton	0,511	<0,001

r=coeficiente de correlação de Pearson; Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) Teste da Memória Lógica I(imediato) e II (tardio); Rey Verbal (imediato) e Rey Verbal R (tardio); Teste de Memória de Wechsler Revisado (WMS-R) Teste da Reprodução Visual I e II; Mini exame do estado mental (MMEE); RM Hip (Ressonância Magnética-Hipocampo Direito e Esquerdo); Lawton (Escala de Lawton)

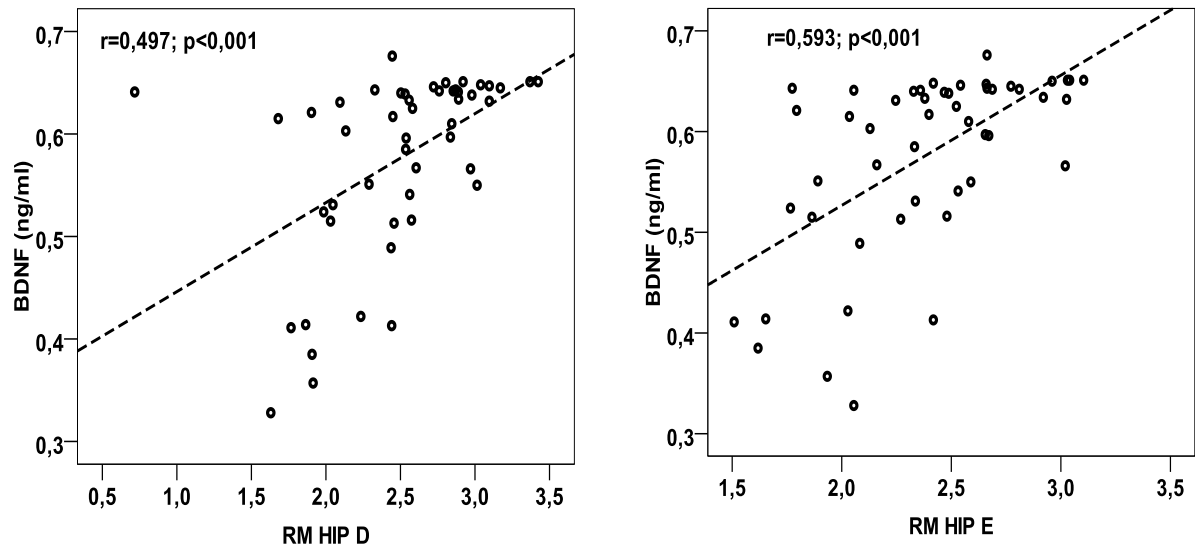


Figura 9 - Gráfico de dispersão dos níveis séricos do BDNF em comparação com a volumetria por Ressonância Magnética dos Hipocampos Direito (RM HIP D) e Esquerdo (RM HIP E).

9 DISCUSSÃO

Como era esperado, na maioria dos idosos que participaram deste presente estudo, o envelhecimento destes se relacionou com diferentes níveis de alterações neuroquímicas, particularmente mensuradas através das medidas do BDNF sérico que se relacionaram com diminuição do volume hipocampal e com suas consequentes disfunções cognitivas e funcionais. Apesar da evidência dos prejuízos que estas alterações cerebrais e cognitivo-comportamentais acarretam para o idoso e sua família, surpreende a virtual ausência de estudos prévios relacionando estes referidos déficits com os desfechos funcionais (prejuízo nas atividades de vida diária) e estes com as alterações neuroquímicas e volumétricas dos hipocampos. Portanto, não há dúvidas de que a busca de uma perspectiva puramente anatômica nas tomadas de medidas do volume de uma estrutura cerebral importante como o hipocampo, não permite que se entenda o processo do envelhecimento como um todo. Tampouco permitem que se estabeleçam os critérios para aprimorar o diagnóstico de demência ou poder diferenciá-la, principalmente em seus estágios iniciais, do comprometimento cognitivo leve, se apresentando cada vez mais frequentemente como os pródromos da DA.

Portanto, o entendimento fisiopatológico que se deseja vai além das alterações anatômicas. O que se busca é uma aproximação entre desfechos cognitivos, funcionais e suas relações com alterações em nível neuroquímico e estrutural de regiões cerebrais afetadas pelo processo do envelhecimento. É neste contexto que se insere o presente estudo, que buscou uma dissecação anátomo-neuroquímico-funcional sobre os problemas biopsicossociais relacionados com a idade. Alguns dos resultados que obtivemos no presente estudo guardam

uma relação direta com resultados de estudos anteriores, particularmente no que se refere à redução do volume hipocampal. Outros, como a associação entre déficits cognitivos e funcionais e suas relações com alterações no nível sérico do BDNF e medidas volumétricas hipocampais que encontramos no presente estudo, até onde sabemos, são resultados inéditos. A seguir discutem-se estes achados, procurando combinar a neurobiologia com a idade, a cognição e funcionalidade destes idosos.

9.1 VOLUMETRIA HIPOCAMPAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Quanto aos exames de imagem por ressonância magnética, observaram-se alterações do volume dos hipocampos, bilateralmente, sendo mais presente no hipocampo esquerdo quando comparado com o hipocampo direito. Estes nossos achados, ao mostrarem redução dos volumes hipocampais à RM em mais da metade dos idosos da nossa amostra (dos 49 idosos, 25 apresentavam alterações no hipocampo direito e 32 no hipocampo esquerdo) se alinham com os resultados de diversos outros estudos (Hänggi et al., 2011; von Bohlen, & Halbach, 2010; Devanand et al., 2007; Ryu et al., 2010; Prestia et al., 2011; Marchetti et al., 2002; Schmand et al., 2011; Driscoll et al., 2009; Kramer et al., 2007; Fennema-Notestine et al., 2009). Desta forma, este achado era esperado, uma vez que com o passar dos anos ocorre um decréscimo volumétrico dos hipocampos. No entanto, nos casos de DA, esta atrofia das estruturas mediais do lobo temporal, costuma acontecer de forma mais rápida e mais intensamente quando comparada às que ocorrem nas pessoas sem este diagnóstico (Brendan & Petersen, 2007). Desta maneira, nossos achados reforçam a tendência atual do emprego da ressonância magnética volumétrica, mesmo em estudos com delineamento de investigação transversal, como um método promissor para a discriminação da Doença de Alzheimer (DA), mesmo em seus estágios iniciais quando se apresenta somente com déficits mnemônicos, se

confundindo com CCL (Marchetti et al., 2002) ou, segundo outros autores, podendo apresentar uma progressão do CCL para um quadro demencial, particularmente aquelas decorrentes da DA (Hänggi et al., 2011; Devanand et al., 2007). Outros autores testaram esta hipótese: possível conversão do CCL em demência, em um estudo prospectivo através de volumetria hipocampal de 138 pessoas idosas sem diagnóstico de demência, mas dezoito deles com diagnóstico de CCL. Verificaram que, tanto os idosos normais quanto os 18 com diagnóstico de CCL apresentaram diminuição volumétrica dos hipocampos, mas nos casos de CCL a atrofia foi mais rápida. Com isto demonstraram que a fisiopatogenia do CCL é mais complexa e possivelmente, em alguns casos, represente estágios iniciais de demência.

Mesmo em se tratando de um estudo transversal, nossos achados à RM volumétrica hipocampal, permitiram, através de um ponto de corte pré-determinado, identificar e classificar casos de CCL, permitindo a individualização destes, daqueles com demência. Este achado justifica e reforça a sua aplicabilidade na clínica, tanto no diagnóstico, quanto no acompanhamento de eventuais progressões do CCL para DA, permitindo que a volumetria se afirme como um biomarcador nestes tipos de investigação diagnóstica (Jack et al., 2011; Dawe et al., 2011). Devemos salientar que a RM volumétrica é um método seguro, não invasivo, não envolvendo radiação ionizante, podendo ser usado repetidas vezes na investigação das medidas de mudança estrutural das regiões mesiais temporais destes idosos. Desta maneira a volumetria hipocampal assume uma posição relevante tanto no processo diagnóstico de CCL quanto da demência. Também poderá ser usada na avaliação do impacto de possíveis tratamentos para a detenção da progressiva perda estrutural e cognitiva em pacientes com CCL do tipo amnésico, com seu maior risco de progressão para DA (Kramer et al., 2007; Fennema-Notestine et al., 2009).

9.2 TESTE DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MMEE)

Quanto aos resultados dos testes do MMEE, a maioria dos idosos do nosso estudo não apresentou alteração cognitiva. Estes nossos achados podem apontar para uma realidade que cada vez está mais presente entre as principais preocupações dos idosos: o temor da demência associada à DA e suas assustadoras repercussões na qualidade de vida. Isto tem motivado a busca de novos indicadores objetivos (exames ou testes) que comprovem ou afastem o diagnóstico de demência. Isto se aplica de maneira especial à nossa amostra, que era constituída de pessoas que procuraram o seu médico baseadas em suspeitas pessoais acerca de suas supostas alterações mnemônicas. Através deste teste (MMEE) pode-se constatar que grande parte destas suspeitas não se confirmou. Esta conclusão é baseada nos próprios critérios para diagnóstico de demência, que deve ser estabelecida por exame clínico, documentada pelo Mini-Exame do Estado Mental ou exames similares e confirmada por avaliação neuropsicológica, havendo a necessidade de déficit progressivo de memória e de pelo menos outra função cognitiva, devendo interferir nas atividades da vida diária e, portanto, na autonomia do indivíduo (Abreu et al., 2005).

Por ser de fácil aplicabilidade, o MMEE é um dos testes mais empregados e estudados em todo o mundo, isoladamente ou incorporado a instrumentos mais amplos, permitindo a avaliação da função cognitiva e rastreamento de quadros demenciais (Lorenço & Veras, 2006). Mas sua interpretação tem diferentes pontos de cortes em distintos níveis de escolaridade. O estudo de Almeida & Nitrini (1998) constatou que, quanto mais jovem e maior o nível educacional do indivíduo, melhor o desempenho do MMEE. Mas de um modo geral, o MMEE pode ser útil, sobretudo, para o rastreamento cognitivo de populações idosas sem diagnóstico prévio de distúrbios cognitivos (Lorenço & Veras, 2006). Seu emprego, devido às suas características, se presta ao ambiente clínico, na detecção de declínio cognitivo

ou para o seguimento de quadros demenciais ou no monitoramento de resposta ao tratamento. Pesquisadores como Mackinnon & Mulligan (1998) sugerem que a combinação do MMEE a uma escala funcional, que avalie atividades da vida diária seria importante na avaliação clínica de indivíduos com suspeita de síndrome demencial. Também o seu emprego, devido à sua sensibilidade e especificidade, permite o rastreamento de casos iniciais de demência (Rosenberg, & Lyketsos, 2008) ou CCL (Paulo et al., 2011), possibilitando o seu emprego mesmo em uma população não homogênea como a nossa, com suas diferenças sócio-econômicas.

9.3 TESTES DO DESEMPENHO DE MEMÓRIA

No que se refere ao desempenho da memória, o nosso estudo a maior alteração de memória foi encontrada nos testes: de Aprendizado Verbal de Rey - recordação tardia (após 30m), no de Aprendizado Verbal de Rey- evocação imediata e na Memória Lógica - evocação imediata. Portanto, 38 sujeitos, que representa uma grande parte dos 49 idosos da amostra, apresentaram alteração da memória, no que se refere à memória imediata, à aprendizagem e à evocação tardia. Para a avaliação do desempenho da memória nós empregamos testes que exigem a gravação de novas informações, tendo como objetivo principal a avaliação da integridade funcional da região temporal medial, particularmente dos hipocampos.

Quando o idoso manifesta dificuldade de memória, em geral, eles se referem à memória episódica, que armazena informações relativas a experiências pessoais. É marcada por componentes espaciais e temporais, importantes na recordação dessas experiências. Esse teste tem a importância de simular o dia-a-dia do paciente, ou seja, a lembrança de pontos principais de uma história e são menos influenciados por viés cultural (Abreu et al., 2005). Os idosos apresentaram mais alteração no aprendizado de memória e memória tardia. As medidas

de evocação tardia, também podem auxiliar na identificação do estado inicial de quadros demenciais relacionados à DA, onde ocorre uma dificuldade de sustentação do conteúdo aprendido (Malloy-Diniz, et al.,2010). A dificuldade de memória é o componente mais relevante na investigação cognitiva que deve fazer parte do diagnóstico da DA. É notório que esses indivíduos apresentam precocemente déficits na capacidade de adquirirem novas aprendizagens, assim como apresentam perda de informação no resgate tardio. Os testes recomendados para a avaliação da memória incluem evocação imediata e tardia de palavras ou figuras concretas ou abstratas, na modalidade verbal e visual (Chaves et al.,2011). O declínio da memória episódica, especialmente nas tarefas de aprendizagem associativa e evocação livre após intervalo, tem sido descrito como um importante fator preditivo para DA (Charchat-Fichman et al.,2005; Nitrini et al.,2005). Os idosos do nosso estudo também apresentaram déficits em outros testes, como na memória para Reprodução Visual tanto na evocação tardia como na evocação imediata. Os déficits com a memória verbal foram maiores, possivelmente porque ocorreu mais atrofia no hipocampo esquerdo, o qual responde pela manutenção da memória com conteúdo verbal, enquanto o hipocampo direito está mais relacionado com a manutenção de memória relacionada a informações viso-espaciais.

9.4 AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE: TESTE DE LAWTON E ÍNDICE DE KATZ

Quanto à escala de Lawton, esta avalia a capacidade de realização de atividades instrumentais de vida diária (AIVDs). No nosso estudo, cinco idosos apresentavam dependência leve, outros cinco com dependência moderada e um com dependência grave. Ou seja, 11 idosos apresentavam declínio funcional importante. Segundo Yassuda et al., (2010) diversos estudos apontam quatro AIVDs como sendo fortes preditores de demências: uso de telefone, uso dos meios de transporte, manejo de medicamentos e manejo de finanças, sendo

que essa última é a capacidade mais comum de ser inicialmente prejudicada. Os nossos achados se alinham com os de estudos anteriores, uma vez que 22,4% dos idosos mostraram exatamente dificuldades com o manejo de finanças, seguidas de manejo de medicamentos, uso dos meios de transporte e o uso de telefone nestes testes. É de se esperar tais dificuldades nestes nossos idosos que apresentam maiores déficits nas suas capacidades cognitivas, uma vez que estas são as atividades mais complexas e necessitam de uma adaptação do indivíduo ao meio ambiente. Em outro estudo recente, Bourne (2009) descreveu as restrições nas AIVDs em cada tipo de CCL. Os resultados mostraram que pacientes com CCL amnésicos apresentaram um desempenho pior em 4 itens da avaliação de AIVDs (telefone, transporte, finanças e dispositivos domiciliares) quando comparados com as pessoas sem déficit cognitivo. Os achados sugerem que o perfil do desempenho nas AIVDs, de acordo com os itens comprometidos na avaliação, são preditores para identificação do tipo de CCL, mais propensos a desenvolver demência ao longo de dois anos, do que os indivíduos sem CCL. Os 11 pacientes da nossa amostra que se enquadravam neste perfil, apresentavam CCL mas já apresentavam, concomitantemente, declínio funcional importante, podendo representar os pródromos de DA ou casos de CCL do tipo amnésico com grande probabilidade de evolução para quadros demenciais. Estes nossos idosos já apresentavam: dificuldades no manejo das finanças (os familiares já haviam assumido o controle financeiro, uma vez que os mesmos haviam perdido a agilidade mental para manejar suas finanças). Também não recordavam mais as senhas bancárias, nem os horários para tomarem suas medicações e não conseguiam mais sair sozinhos de casa; esqueciam o número da casa, nome das ruas e o número do telefone.

Desta forma, podemos perceber o quanto, no envelhecimento, a avaliação funcional se torna relevante, uma vez que esta pode demarcar a fronteira entre o envelhecimento normal e o patológico. O declínio funcional é um preditor do desenvolvimento de quadros demenciais,

uma vez que, justamente o prejuízo funcional é um dos critérios mais importante para o diagnóstico diferencial entre CCL e as síndromes demenciais (Yassuda et al.,2010; Abreu et al.,2005). Todos os consensos consultados sugerem o uso de escalas de avaliação de atividades da vida diária para estes tipos de diagnósticos (Nitrini et al.,2005). Por outro lado, o CCL pode não afetar significativamente as atividades de vida diária dos pacientes. Isto costuma dificultar a sua identificação, necessitando da aplicação das escalas para avaliação das AIVDs. Por não ser facilmente identificado, o CCL costuma passar despercebido durante uma investigação clínica (Jacinto et al., 2011). Este fato faz com que haja a necessidade do emprego de outras escalas e exames de neuroimagem, associados a investigações laboratoriais, como, por exemplo, a dosagem do BDNF sérico, particularmente nos casos onde há a possibilidade do CCL do tipo amnésico poder evoluir para a demência (Forlenza et al., 2010).

Já os critérios diagnósticos para demência estabelecem que os transtornos cognitivos devam ser suficientemente graves para interferir de modo significativo com as atividades profissionais ou sociais do indivíduo, caracterizando declínio funcional importante. Estas alterações podem ser investigadas com entrevistas feitas com o idoso e com o informante, como foi realizado em nosso estudo. Sendo que aqueles idosos da nossa amostra que vieram sozinhos, eles próprios responderam a escala, atestando com isto a ausência de maiores problemas com as AIVDs.

A literatura refere que o declínio funcional que ocorre no CCL e nos estágios pré-demências, decorre de déficits, em diferentes graus, tanto cognitivos quanto aqueles comprometendo outros domínios, incluindo as relações interpessoais e laborais (Yassuda et al.,2010; Abreu et al.,2005). Na nossa amostra 22,4% (11 sujeitos) puderam ser classificados como portadores de CCL. Todas as escalas que medem a capacidade funcional nos auxiliam a

classificar e adequar os processos terapêuticos para os idosos e, também propor programas governamentais de apoio a esta parcela da população, que é a que mais cresce no momento.

Quanto ao índice de Katz, por se tratar de uma escala, que avalia desempenho em atividades da vida diária, ou seja, sua capacidade funcional e as divide em rotineiras (tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, continência fecal e urinária e alimentação), permite classificar os pacientes em independente, dependência moderada e muito dependente. No nosso estudo todos os idosos eram independentes nas atividades de vida diária, ou seja, não apresentavam dificuldades referentes à sobrevivência e aos autocuidados citados anteriormente. Na prática podemos constatar que estas atividades são afetadas somente em estágios avançados, configurando claramente estados de demências, quando surgem os déficits que comprometem de maneira global a independência do paciente.

9.5 ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS COM ESCORES DO MMEE, MEMÓRIA, LAWTON, VOLUMETRIA DO HIPOCAMPO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E BDNF

Em relação à associação das variáveis sócio-demográficas com o desempenho da memória, observamos uma associação significativa e positiva entre os testes de memória verbal imediata e tardia com a atividade de lazer e escolaridade, ou seja, idosos com atividade de lazer e maior escolaridade apresentam melhor desempenho nesses testes de memória. Na associação com os testes de memória verbal e visual com evocação tardia e ocupação atual ocorreram, também, resultados significativos. O melhor desempenho nos testes de memória foi obtido nos idosos que ainda se encontram trabalhando. Dada a natureza transversal do nosso estudo, não podemos afirmar qual o sentido desta associação. Por um lado podemos supor que estar trabalhando reforça a auto-estima, mantém os vínculos sociais e afetivos e, desta forma, estimula o cérebro a manter-se hábil, preservando igualmente a

memória. Mas também podemos pensar que o oposto tenha ocorrido, isto é, que estes idosos do estudo que estavam trabalhando, o faziam por se apresentarem mais saudáveis e com memória preservada. Seriam trabalhadores ainda em atividade por estarem ainda saudáveis e não o contrário, isto é, saudáveis por ainda trabalharem. De qualquer maneira, estar vinculado ao ambiente de trabalho se constitui em uma variável importante na prevenção de CCL ou demência, uma vez que este idoso estará sendo cognitivamente estimulado (Lupton et al., 2010). Vale ressaltar que o prazer no envolvimento da atividade pode ser tão determinante para o benefício cognitivo quanto o exercício da atividade de trabalho em si.

Para o Teste de aprendizado verbal de Rey, a associação significativa, além da atividade de lazer, foi também com a ocupação atual. Idosos que ainda estão trabalhando e praticam atividade de lazer apresentaram melhor desempenho na memória do que os demais, sendo que os homens deste grupo apresentavam melhor desempenho na memória tardia, do que as mulheres. Na nossa pesquisa a participação de atividade de lazer é um fator significativamente associado com melhor desempenho em todos os testes de memória, ou seja, ter este tipo de atividade melhora o desempenho nesses testes, podendo estar associado a risco reduzido de demência. Podemos observar que o envolvimento em passatempos (não atividades físicas) foi significativamente associado com todos os domínios cognitivos examinados aqui. Portanto, ler um livro assim como fazer palavras cruzadas (Hughes et al., 2010; Jopp, & Hertzog, 2010), caminhar regularmente com prazer ou viajar (Dodge et al., 2008) ou cuidar do jardim foram aspectos relevantes na preservação da estrutura e funções hipocámpicas, particularmente a memória. Neste aspecto de preservação da cognição na velhice, torna-se relevante o conceito de reserva cognitiva (RC), o qual é aplicável a qualquer situação em que a função do cérebro é ameaçada de interrupção ou dano (Verghese et al., 2006). Em outras palavras, o estilo de vida saudável, intercalando trabalho com lazer, permite que o sujeito desenvolva ao longo dos anos uma reserva cognitiva com a qual fará seu

enfrentamento em momentos onde a sua vitalidade neuronal começa a diminuir, como ocorre no envelhecimento. Muito provavelmente a RC interfira na velocidade da evolução do CCL subtipo amnésico em direção à demência. Desta maneira o construto elaborado por Verghese e cols. (2006) dá respaldo aos nossos achados no presente estudo, onde os níveis de participação em atividades de lazer estão associados a risco reduzido de CCL ou demência. Por este motivo, a própria prevenção do deterioro cognitivo através da participação dos idosos em atividades laborais e de lazer deveria tornar-se um componente central nos programas que se ocupam do envelhecer saudável (Verghese et al., 2006; Dodge et al., 2008). Estes aspectos enfocando o estilo de vida, manutenção das relações sociais e estimulação das atividades de lazer como forma de preservação da cognição do idoso também é tema central no estudo de Argimon (2004). Tomados em conjunto, mais anos de escolaridade e mais opções de lazer e trabalho com satisfação são vistos como fatores de proteção do declínio nas habilidades cognitivas, particularmente a memória. Nesta mesma direção estão os achados do estudo de Hughes et al., (2010) que demonstrou que estar envolvido em atividades de leitura, hobbies e passatempos está associado a um menor risco de demência. Estudos de intervenção controlada de atividades cuidadosamente selecionadas pode ser o próximo passo na elucidação dessas relações, demonstrando sua eficácia na manutenção da saúde cognitiva e prevenir ou retardar a demência. Também, em linha com nossos achados, estão os de Jopp & Herzog (2010), demonstrando que atividades cognitivamente exigentes, como usar a tecnologia, estavam fortemente relacionadas com a preservação do funcionamento cognitivo, enquanto que o engajamento social protegeu contra a depressão. Neste estudo, curiosamente, assistir TV resultou em uma correlação negativa para manutenção da cognição, atestando que este tipo de atividade não deve conduzir a um enriquecimento cognitivo, sendo inclusive, na meia-idade, relacionada com um aumento de 30% no risco de desenvolver doença de Alzheimer na velhice (Jopp & Herzog 2010). Neste sentido nosso estudo mostra um resultado promissor,

isto é, ter cursado o ensino superior, ainda que incompleto e estiver envolvido em atividades mentais exigindo esforço se constituem em fator protetor do declínio cognitivo. Conclusões semelhantes foram encontradas por Malloy-Diniz (2007), e por Paulo et al., (2011), sendo este último grupo os autores de um estudo de coorte de base para a avaliação longitudinal de mudanças cognitivas relacionadas à idade (Minho Integrative Neuroscience Database- MIND) em uma população do Norte de Portugal, que guarda certa semelhança com a população da nossa região (sul do Brasil). Neste referido estudo, à semelhança do nosso, indivíduos com nível universitário obtiveram melhor desempenho nos testes cognitivos (MEEM, e Wechsler Adult Intelligence Scale- WAIS) em relação aos que cursaram somente o ensino fundamental. Portanto, nós podemos pensar, através de nossos achados, que o nível educacional parece ter um enorme impacto na manutenção da reserva cognitiva dos idosos. No entanto, uma vez que nossa amostra era constituída de uma pequena quantidade de indivíduos com nível universitário, estes nossos resultados devem ser interpretados com cautela.

Ainda que os escores do MMEE não tenham se associado à escolaridade, estes se associaram negativamente à idade. Este achado referente à idade era esperado, uma vez que pessoas mais velhas tendem a apresentar pontuações mais baixas neste teste e o nível educacional mais elevado se associa a escores mais altos (Almeida e Nitrini,1998). Particularmente a não associação com a escolaridade, se deveu à necessidade de se estabelecer diferentes pontos de corte de acordo com os anos de estudos. Em uma amostra relativamente pequena como a nossa isto fez com que desaparecesse qualquer significância estatística.

Quanto à associação das variáveis sócio-demográficas com o desempenho da escala de Lawton, os idosos mais velhos apresentaram pior desempenho na AIVDs, como também era esperado. Desta forma, os nossos achados de alinham com os de Yassuda et al., (2010), isto é,

peessoas mais idosas tendem a apresentar maior prejuízo na capacidade de manejar com as finanças, seguido de perda do controle do uso de medicamentos, dificuldades no uso dos meios de transporte e do telefone. Podemos concluir que, quando se instalam as disfunções cognitivas, as atividades rotineiras irão apresentar piores resultados nos testes. Isto deveria mobilizar os familiares ou cuidadores no que se refere à necessidade de promover uma adaptação destes idosos ao meio ambiente, levando em conta os diferentes níveis de prejuízos na cognição.

Na associação das variáveis sócio-demográficas com a volumetria dos hipocampos, ocorreu o esperado: o envelhecimento tem se relacionado com alterações estruturais do cérebro, particularmente das regiões hipocampais. Quanto mais idoso era o sujeito mais atrofia dos hipocampos, principalmente o esquerdo apresentava à volumetria. Neste sentido nossos achados concordam com os de outros autores (von Bohlen, & Halbach, 2010; Erickson et al., 2010). Também foram obtidas mais associações significativas e positivas quando estas medidas eram comparadas com os resultados das atividades de lazer e ocupação. Isto é, idosos que não estão trabalhando e não realizam atividade de lazer, apresentam menor volume do hipocampo esquerdo. Empiricamente sabe-se que esse achado está relacionado com a exigência cognitiva da atividade laborativa que, assim como outras tarefas diárias. Pessoas idosas que apresentam integridade na estrutura hipocampal, possivelmente também apresentem uma cognição preservada. Uma possível explicação para a relação entre estrutura e função hipocampal reside na preservação de conexões sinápticas, de estruturas neurais e manutenção da cognição. Isso transparece nos nossos achados de associações positivas entre a preservação do volume hipocampal e o envolvimento com trabalho e atividades que davam prazer.

Em relação a associação das variáveis sócio-demográficas com o BDNF, no nosso estudo não houve associação entre os níveis séricos do BDNF e a idade em aparente oposição

a achados de outros autores (Erickson et al., 2010). Isto pode ter ocorrido, provavelmente, devido às características da nossa amostra, que era relativamente pequena e heterogênea, onde alguns idosos mais jovens (abaixo de 70 anos) já apresentavam características de graves déficits cognitivos acompanhados de alterações do BDNF, enquanto outros mais idosos estavam fisicamente bem (sem atrofia hipocampal), sem alteração do BDNF e, conseqüentemente, sem déficits cognitivos. A amostra de Erickson et al., (2010) era constituída de idosos saudáveis, ainda que em diferentes idades. Nestes casos o aumento da idade se relaciona com diminuição dos níveis de BDNF. Uma segunda possibilidade é que alguns destes idosos com queixas de alteração de memória, já estivesse em uma fase muito inicial da doença de Alzheimer, quando se sabe que, como forma compensatória (para tentar proteger os neurônios hipocampais) ocorre uma significativa elevação do BDNF sérico (Laske et al., 2006b). Em uma amostra relativamente pequena, estas sutis mudanças de níveis do BDNF podem ter resultado no desaparecimento de qualquer associação estatisticamente significativa com a idade.

9.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE O VOLUME DO HIPOCAMPO (D E E) À RM E OS TESTES DE MEMÓRIA, MMEE E LAWTON

Nossos achados à RM volumétrica hipocampal confirmam os da literatura: a diminuição desta estrutura cerebral se correlaciona com a conseqüente diminuição da capacidade cognitiva, particularmente da memória (Hwang et al., 2006; Chen et al., 2010). Também fica evidente que nestes processos envolvendo o envelhecimento, a memória é uma das primeiras funções a declinar. Com o avançar da idade, identificam-se outras dificuldades, em especial nas atividades que envolvem tanto habilidades verbais como visuais que, frequentemente acompanham alterações de estruturas cerebrais. Entre estas estruturas, os hipocampus compõem uma das regiões cerebrais mais importantes para a formação da

memória, principalmente a episódica, uma das primeiras a sofrer alterações nos pacientes com DA (Van Petten, 2004) e intimamente associada ao desempenho da memória verbal em idosos (Bottino, 2000). Para a avaliação da memória são utilizados instrumentos que exigem o registro de novas informações, isto é, a formação de novos traços de memória, com o principal objetivo de avaliar a integridade da região temporal medial (hipocampo), diretamente envolvido neste processo (Yassuda et al., 2010). Por esta interferência importante que o hipocampo desempenha na formação da memória, principalmente a declarativa, esta tem sido uma das regiões cerebrais mais estudadas. Além disso, como essas regiões são importantes para o funcionamento da memória episódica, parece haver associação entre a atrofia do hipocampo. No entanto, em se tratando de hipocampo direito as diminuições volumétricas só não foram significativas para as associações com a memória visual imediata, a qual não é sensível para avaliar a memória, mas sim a memória com o passar do tempo, a tardia, esta é mais sensível para detectar alterações. Encontramos que, quanto mais alteração no desempenho da memória visual na evocação tardia, menor a volumetria do hipocampo direito e esquerdo. Sabe-se da importância do hipocampo esquerdo para ambos os tipos de memória, visto que muitos estímulos visuais podem ser facilmente verbalizados, levando a participação dos dois hipocampos nesse tipo de memória (Portuguez, 1998). Esta descoberta das diferenças no volume hipocampal quanto à sua localização nos hemisférios advém da observação dos déficits cognitivos em indivíduos com lesões cerebrais em hipocampo direito ou esquerdo (Springer & Deutsch, 1998). Uma possível explicação para estes achados de alterações cognitivas diferentes entre si no que tange à lateralidade (hemisfério direito e esquerdo) se deve ao fato de que os hipocampos apresentam funções distintas, ainda que ambos se complementem no desempenho de um papel fundamental na formação de memórias de curta e longa duração, regulando a aquisição e o armazenamento de novas informações (Izquierdo, 2002). É observável que lesões no lobo temporal esquerdo (na maioria das vezes

dominante para a linguagem) acarretam dificuldades para aprender e reter a memória verbal. Isto se evidenciava quando era requisitada uma recordação direta ou tarefa de reconhecimento. Portuguese (1998) refere que lesões nas estruturas hipocampais podem afetar de forma importante a memória, principalmente quando ambos os hipocampos (direito e esquerdo) estão comprometidos. Quando isto acontece, a mensagem recém recebida não é mais registrada na memória, isto é, lesões nestas estruturas bloqueiam a formação e o armazenamento de novas recordações. Hackert et al., (2002) investigaram se o hipocampo é seletivamente envolvido no desempenho da memória verbal, ao aplicarem testes de aprendizagem com 15 palavras, incluindo as tarefas de recordação imediata e tardia. Participantes com menores hipocampos apresentaram significativamente pior desempenho no teste de memória, principalmente na evocação tardia. Dawe et al., (2011), acharam em seu estudo com idosos, que menor volume do hipocampo estava relacionado com déficits em múltiplas habilidades cognitivas avaliadas, particularmente com a memória episódica. Portanto, os testes neuropsicológicos podem ajudar a diferenciar indivíduos com CCL em relação aos idosos normais, mas com queixas de esquecimento. A bateria destes testes deve envolver tarefas suficientemente difíceis de aprendizagem e memória para desmembrar esses déficits sutis. No entanto, o diagnóstico de CCL não deve ser feito somente através de testes de memória, mas podem sugerir que estas alterações da memória estejam relacionadas ao CCL ou mesmo à DA.

No entanto, as questões relacionadas a critérios e técnicas de diagnóstico que deveríamos adotar para classificar e diferenciar os casos de esquecimentos não patológicos, dos sujeitos já apresentando comprometimento cognitivo leve amnésico e, dentre estes, quais corresponderiam a um quadro inicial de demência ou evoluirão para tal, segue sendo um debate em curso (Verghese et al., 2006). Alguns estudos já estão se ocupando deste tema, sendo que o de Rosenberg & Lyketsos (2008) considera que alguns casos de CCL, na verdade

são os pródromos da DA. De qualquer maneira, até o momento, os testes neuropsicológicos e as medidas de volumetria hipocampal à RM estão sendo consideradas as técnicas mais informativas, com 84% e 82%, respectivamente, de classificações corretas (Schmand et al., 2011). Esses números aumentaram quando estas técnicas são combinadas, nos permitindo concluir que a avaliação neuropsicológica e volumetria de hipocampo são os métodos de diagnóstico de primeira escolha, se DA é suspeita. Em oposição a estes achados, estão os de Van Petten (2004), que através de uma meta-análise de 33 estudos com adultos mais velhos, concluiu que a observação mais marcante foi a extrema variabilidade: a evidência de uma relação positiva entre o tamanho do hipocampo e da capacidade de memória episódica em adultos mais velhos foi surpreendentemente fraca.

Ao correlacionarmos a volumetria dos hipocampos com o desempenho do MMEE, o nosso estudo encontrou uma correlação positiva e significativa entre MMEE com os resultados de uma menor volumetria do hipocampo. Estes achados se alinham com os de Fjell et al., (2009) que também encontraram associação positiva entre os baixos escores no MMEE e volumetria hipocampal: quanto pior desempenho no MMEE, menor a volumetria do hipocampo esquerdo. Nossos achados também são confirmados com os de Devanand e al., (2007) onde foram detectados menores volumes hipocampais em pacientes com CCL e com MMEE. Neste estudo prospectivo 21% dos CCL se converteram mais tarde em DA, sendo que os pacientes com CCL do subtipo amnésico, 35% se converteram em DA. Portanto, a combinação dessas medidas de volumes hipocampais com medidas cognitivas leva a altos níveis de classificação diagnóstica e prognóstica.

Nossos achados, que mostram uma relevância do emprego de volumetria à RM associado ao resultado do MMEE também se alinham com os de Schmand e cols. (2011) que em um estudo semelhante encontraram como sendo os métodos de diagnóstico de primeira escolha para diferenciar CCL de DA, a combinação de testes neuropsicológicos (Memória

Wechsler Scale-Revised, e o Mini-Exame do Estado Mental) com medidas de volumetria do hipocampo à RM. Também nossos resultados estão em concordância com os de Yavuz et al., (2007) e os de Paul et al., (2011) que confirmaram que os escores do MMEE se relacionam com as medidas volumétricas hipocampais, permitindo que estes possam ser utilizados, conjuntamente, como auxílio ao diagnóstico precoce do comprometimento cognitivo, bem como classificação do tipo de declínio cognitivo que estaria evoluindo para demência.

Também encontramos correlação entre os resultados aferidos na escala de Lawton com menor volumetria dos hipocampus direito e esquerdo. A incapacidade funcional resulta não apenas de uma deficiência orgânica, mas da interação entre a disfunção apresentada pelo indivíduo que limitam as suas atividades. Esta restrição da participação social e aos fatores ambientais e pessoais que interferem no seu desempenho do dia a dia do idoso, podendo funcionar como barreiras ou facilitadores do estado funcional (Cunha et al., 2009). Os pacientes de nossa amostra que apresentavam alterações hipocampais associadas a baixos escores na Escala Lawton e nas escalas de memórias, provavelmente serão fortes candidatos a desenvolverem quadros demenciais. A razão disto é que a Escala Lawton abrange mensurações de habilidades funcionais, de independência que, quando deficitárias, acabam por caracterizarem quadros demenciais. A atrofia hipocampal seria mais um elemento a caracterizar estes quadros deficitários e mais abrangentes e mais gritantes na sua sintomatologia.

Portanto, podemos observar que alguns idosos já apresentam comprometimento cognitivo com alterações do volume do hipocampo acompanhada por déficits cognitivos e funcionais assim como apresentando prejuízos no desempenho de memória, com todas estas variáveis se relacionaram entre si de maneira significativa.

9.7 ASSOCIAÇÕES DOS NÍVEIS DE BDNF COM VOLUMETRIA HIPOCAMPAL POR RM, COM OS TESTES DE MEMÓRIA, COM ESCORES MMEE E COM A ESCALA DE LAWTON

No nosso estudo, um dos principais achados foi à associação positiva e significativa, entre os níveis baixos de BDNF sérico, com a atrofia hipocampal indicando que, quanto menores os níveis séricos do BDNF, menor o volume do hipocampo, tanto do lado direito quanto do esquerdo. Esses achados dependem de uma série de alterações funcionais e morfológicas que variam desde a fosforilação de proteínas à reorganização do citoesqueleto de espinhas dendrítica e à geração de novos neurônios (Tapia-Arancibia et al., 2008). Portanto, a redução de volume do hipocampo relacionada com a idade não é consequência de uma simples perda de neurônios, mas a estas mudanças morfológicas intermediadas pelo BDNF que incluem as anteriormente citadas reduções no padrão de ramificação dos dendritos, reduções nas densidades de fibras que se projetam para o hipocampo, bem como quedas na taxa de neurogênese (von Bohlen, & Halbach, 2010). Desta forma, estas alterações nas estruturas hipocampais dependem muito da ação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que atua na regulação de processos relacionados ao envelhecimento, particularmente nesta região cerebral, interferindo na função mnêmica e no aprendizado (Erickson et al., 2010). Devido às evidências de seu envolvimento na neurogênese hipocampal, suas funções e mecanismos de ação têm sido estudados principalmente em doenças neurodegenerativas (Karege et al., 2002). Dada a sua peculiar forma de ação na atividade hipocampal, as mensurações dos níveis séricos do BDNF também têm servido para estudos que buscam marcadores biológicos para diferenciar CCL da DA. Particularmente, o estudo de Forlenza et al., (2010) demonstrou a existência de correlação entre faixas de diferentes medidas de BDNF sérico que conseguiram diferenciar pacientes com Doença de Alzheimer, daquelas com CCL e controles normais. Estes autores argumentam que isto ocorre devido à diminuição do suporte

neurotrófico sistêmico de BDNF, que pode desempenhar um papel nos processos neurodegenerativos que fundamentam a continuidade do CCL para DA.

No nosso estudo, no entanto, os níveis séricos de BDNF não serviram como preditores de uma progressão do CCL em direção a uma DA, possivelmente devido às características do desenho transversal do nosso estudo. Futuramente, em um possível estudo longitudinal, esta progressão do CCL para demência possa ser apreciada. No entanto, no presente estudo o BDNF foi capaz de diferenciar os idosos que já estavam com início de demência, daqueles com CCL. Neste contexto, o BDNF pode desempenhar um papel importante na manutenção da arquitetura do hipocampo, se tornado um fator crítico na regulação de processos relacionados com o envelhecimento.

No presente estudo, em concordância com os achados de outros recentes estudos, todas as correlações entre os níveis séricos do BDNF e os testes referentes à memória WMS-R (Memória Lógica – evocação imediata e tardia), REY VERBAL (evocação imediata e recordação tardia) e WMS-R (Memória Visual- evocação imediata e tardia), se mostraram significativas e positivas, indicando que um pior desempenho nos teste de memória correlacionou-se a valores menores dos níveis séricos do BDNF. Isto reafirma as inúmeras evidências quanto ao papel desta neurotrofina na plasticidade sináptica e proteção das funções hipocampais, particularmente aquelas relacionadas à memória e aprendizado (Komulainen et al., 2008; Croll et al., 1998). Nos estudos de Yu et al., (2008), e de Li et al., (2009) com pacientes com DA, CCL e controles normais, os níveis baixo de BDNF sérico se associaram com pior desempenho na memória imediata e tardia e na recordação tardia do teste de Aprendizagem Auditivo Rey Verbal. As evidências sugerem que as alterações no sistema de BDNF, observadas no nosso estudo afetam as funções cognitivas hipocampais, tanto no envelhecimento normal quanto na Doença de Alzheimer (von Bohlen & Halbach, 2010). Devido às evidências do envolvimento do BDNF na neurogênese hipocampal, suas funções e

mecanismos de ação têm sido estudados principalmente em patologias associadas ao declínio cognitivo (Karege et al., 2002). No estudo de Harris et al., (2006), à semelhança do nosso, os níveis reduzidos de BDNF sérico foi significativamente associado com a disfunção hipocampal e baixa pontuação nos testes da Memória Wechsler Scale-Revised (WMS-R) e na Fluência Verbal. Também no estudo de Erickson et al., (2010), envolvendo idosos saudáveis baixos níveis de BDNF foram associados com idade mais avançada, menor hipocampo e pior desempenho de memória. Tomados em conjunto, estes achados corroboram com os nossos, no sentido de indicarem o BDNF como um importante biomarcador de mudanças nas habilidades relacionadas à memória. Por estes motivos, o BDNF tem despertado tanto interesse entre aqueles que buscam um maior entendimento dos fenômenos relacionados, particularmente a déficits mnemônicos uma das queixas mais comuns entre idosos (Lu et al., 1999; Li et al., 2009; Croll et al., 1998). Segundo Izquierdo (2002) o BDNF, que é produzido e liberado no hipocampo, participa da formação da memória, principalmente na sua potenciação de longa duração (LTP) e na sua persistência, uma vez que sem ele a memória é gravada, mas não dura. O BDNF ao facilitar o fortalecimento das conexões entre neurônios (as sinapses) em região hipocampal se torna um fator vital para a manutenção da memória e da aprendizagem (Tapia-Arancibia, et al., 2008). Por esta razão, qualquer alteração na liberação sináptica de BDNF pode, ao menos em tese, afetar a memória (Egan et al., 2003) e também o aprendizado (Tsai, 2003). Possivelmente, o efeito de BDNF na formação de memória e também da aprendizagem pode estar relacionado à modulação do aminoácido excitatório *N-metil D-Aspartato* (NMDA) e às funções dos receptores não-NMDA, bem como à expressão de proteínas sinápticas necessárias para a excitose (Yamada et al., 2002). Ou seja, o BDNF tem sido descrito como promotor da plasticidade neuronal, desempenhando papéis na neuroproteção e reorganização, funcionando como um mecanismo de compensação endógeno para promover regeneração e reparação neuronal e interferindo na formação e manutenção da

memória e do aprendizado. Desta maneira o BDNF parece mediar os principais processos dependentes de estímulos externos, isto é, aprendizado, experiências, memórias, ou seja, as suas características o tornam um potencial mediador neurobiológico dos efeitos externos das experiências de vida sobre o psiquismo e, em particular sobre as funções da memória e do aprendizado.

Quando o BDNF foi comparado ao MMEE, uma correlação significativa também ocorreu no nosso estudo e estes dados se alinham com os de Gunstad et al., (2008) que demonstrou que a redução de BDNF ocorre nos casos de demência, incluindo aquelas que acompanham a fase final da DA. Desta maneira podemos verificar que os níveis baixos de BDNF se correlacionam com perdas cognitivas, reforçando a teoria que o mesmo desempenha um papel na manutenção sináptica e celular. A sua diminuição pode gerar déficit cognitivo subjacente aos casos de comprometimento cognitivo leve e uma diminuição mais acentuada nos idosos são encontradas nas fases iniciais da DA ou estados francamente demenciais (Peng et al., 2005)

Até onde sabemos este é o primeiro estudo abordando e encontrando uma correlação entre as mudanças dos níveis séricos do BDNF e o desempenho dos idosos na escala de Lawton. Nossos achados, desta forma, tentam responder a uma crescente especulação sobre o quanto o envelhecimento e as patologias do SNC frequentemente presentes nesta fase da vida interferem no processo de independização do idoso.

Estes prejuízos funcionais avaliados pela escala de Lawton eram mais evidentes naqueles que apresentavam hipocampos e níveis séricos de BDNF menores. Mais uma vez se confirma a interação de todas as variáveis, mostrando a importância da utilização de diferentes instrumentos de avaliação, quando usados conjuntamente, tanto na prevenção primária, quanto no processo diagnóstico precoce de quadros demenciais (Kanellopoulos et al., 2011). Por sua vez, estas mudanças funcionais, principalmente na capacidade de manter a

independização durante o processo de envelhecimento, provavelmente guarde uma estreita relação com os níveis de BDNF e sua influência nos hipocampos e seus padrões de funcionamento cognitivo-comportamentais, através da anteriormente referida capacidade de interferir na plasticidade neuronal, na neurogênese e na inibição de fenômenos apoptóticos (Hwang et al., 2006; von Bohlen & Halbach, 2010). Na medida que o BDNF mantém a vitalidade cerebral, conseqüentemente mantém as funções mentais necessárias para o desempenho das atividades da vida diária nestes idosos e sua independização permanece presente mesmo em idade avançada, como as que podemos presenciar em alguns idosos de nosso estudo.

10 CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram que as reduções observadas nos níveis de BDNF séricos se associam com a diminuição do volume do hipocampo, com déficits da memória episódica e disfunções nas atividades da vida diária. Destaca-se, portanto, o potencial do BDNF, quando associado à volumetria hipocampal por RM, e aos testes de memória e de avaliação funcional, como marcadores importantes na identificação precoce de déficits cognitivos-funcionais, frequentemente presentes nas doenças neurodegenerativas relacionadas ao processo de envelhecimento.

11 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Os resultados relatados nesse estudo devem ser analisados no contexto de algumas limitações metodológicas. O tamanho amostral desse estudo foi pequeno. Seria importante um seguimento desses idosos, através de um estudo prospectivo, que permitisse a identificação de outros marcadores da progressão dos casos de CCL em direção à demência.

Um possível viés da amostra pode ter ocorrido pela baixa taxa de aceitação de participação neste estudo, uma vez que estas pessoas que tendem a ações voluntárias, também costumam serem as mais socialmente ativas e com melhor desempenho cognitivo. A natureza transversal do estudo limitou-nos a inferir a direção causal.

Outro possível viés pode advir de termos falhado na detecção de alguma patologia clínica presente nestes idosos, uma vez que com o aumento da idade, aumentam as enfermidades. No entanto, os achados do estudo de Lye et al., (2004) demonstram que, mesmo sob a influência da idade e suas doenças relacionadas, a volumetria hipocampal permanece sendo um preditor robusto de desempenho da memória.

12 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E NOVAS TENDÊNCIAS

A neurogênese em sujeitos idosos não só é afetada por estímulos externos, mas também regulada por fatores de crescimento interno, incluindo o BDNF. Esses fatores estão implicados em um amplo espectro de alterações fisiopatológicas no cérebro humano e suas repercussões em funções cognitivas e funcionalidade. Portanto, faz-se necessária a elucidação dos papéis destes fatores neurotróficos em diferentes doenças mentais, particularmente aquelas que cursam com grandes alterações da cognição. O aprofundamento deste tipo de estudo, associado a um maior conhecimento da estrutura e função hipocampal no que se refere à cognição, particularmente a memória, deve fornecer uma visão mais clara dos processos envolvidos com a neurogênese e sua ação na plasticidade sináptica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu ID, Forlenza OV, Barros HL. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev Psiquiatr Clin. (São Paulo)*. 2005;32(3):131-6.

Abrisqueta-Gomez J, Bueno OF, Oliveira MG, Bertolucci PH. Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(1):51-4.

Ahn IS, Kim JH, Kim S, Chung JW, Kim H, Kang HS, et al. Impairment of Instrumental Activities of Daily Living in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry Investig*. 2009; 6(3): 180–184.

Almeida, O.P. Nitri, R. - *Demência*. São Paulo: Fundação Byk, 1998. p.13-29

Apostolova LG, and Thompson PM. Mapping Progressive Brain Structural Changes in Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia*. 2008; 46(6): 1597–1612.

Argimon IL, Stein LM, Xavier FMF, Trentini CM. O impacto de atividades de lazer no desenvolvimento cognitivo de idosos. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano, Passo Fundo*, 2004; 38-47.

Argimon IL. Aspectos cognitivos em idosos. *Aval Psicol*. 2006;5(2):243-5.

Baddeley A. Memória episódica: organizando e lembrando. In: Baddeley A, Anderson MC, Eysenck MW. *Memória*. Porto Alegre: Artmed; 2011. p.107-27.

Balota DA, Dolan PO, Duchek JM. Memory changes in healthy older adults. In: Tulving E, Craik FI, editors. *The Oxford handbook of memory*. Oxford: Oxford University Press; 2000. p.395-410.

Bersani G, Iannitelli A, Fiore M, Angelucci F, Aloe L. Data and hypotheses on the role of nerve growth factor and other neurotrophins in psychiatric disorders. *Med Hypotheses*. 2000;55(3):199-207.

Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1-7.

Bottino, CM. Morfometria por ressonância magnética. *Rev Psiquiatr Clin. (São Paulo)*. 2000;27(3):131-42.

Bottino CM, Almeida OP. Demências: quadro clínico e critérios diagnósticos. In: Almeida OP, Nitrini R, organizadores. *Demências*. São Paulo: Byk; 1995. p.13-29.

Bottino CM, Louza MR Neto, Castro CC, Gomes RL. Doença de Alzheimer, transtorno cognitivo leve e envelhecimento normal: avaliação por medidas de ressonância magnética volumétricas. *Rev Psiquiatr Clin. (São Paulo)*. 1998;25(2):88-97.

Bourne PA. Activities of daily living, instrumental activities for daily living and predictors of functional capacity of older men in Jamaica. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27:278-85.

Brandão LA, Domingues RC. Introdução e técnica. In: *Espectroscopia de prótons do encéfalo: princípios e aplicações*. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p.16-35.

Brucki, S. Envelhecimento e memória. In V. M Andrade, F. H Santos & O. F.A. Bueno, *Neuropsicologia Hoje*.2004 (pp. 389-402). São Paulo: Artes Médicas. P. 389-402

Bueno OF, Oliveira MG. Memória e amnésia. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OF. *Neuropsicologia hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004. p.165-234.

Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet*. 2002;360(9349):1963-5.

Bus BA, Molendijk ML, Penninx BJ, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, Elzinga BM, Voshaar RC. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(2):228-39.

Camargo, C. H. P., Gil, G., & Moreno, M. D. P. Envelhecimento “normal” e cognição. *In* Bottino, C. M. C., Laks, J., Blay, S.L. Demência e transtornos cognitivos em idosos. (2006). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Cargin JW, Maruff P, Collie A, Masters C. Mild memory impairment in healthy older adults is distinct from normal aging. *Brain Cogn*. 2006;60(2):146-55.

Castrén E, Võikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(1):18-21.

Charchat- Fichman H, Caramelli P, Sameshima K, Nitrini R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(1):79-82.

Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, Mansur L, Carthery-Goulart MT, Yassuda MS, et al. Doença de Alzheimer. Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dement Neuropsychol*. 2011;5 (Suppl 1):21-23.

Cendes F, Bastos AC. Neuroimagem. *In*: Guerreiro CA, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes – Cendes I. *Epilepsia*. São Paulo. Lemos Editorial, 2000. P 419.

Chen KH, Chuah LY, Sim SK, Chee MW. Hippocampal region-specific contributions to memory performance in normal elderly. *Brain Cogn*. 2010;72(3):400-7.

Choi MJ, Kang RH, Lim SW, Oh KS, Lee MS. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder. *Brain Res*. 2006;1118(1):176-82.

Costa DI, Azambuja LS, Portuguez MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. *J Pediatr. (Rio J.)*. 2004;80(2, supl):S111-6.

Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, Wiegand SJ. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. *Brain Res*. 1998;812(1-2):200-8.

Cunha AB, Frey BN, Andrezza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*. 2006;398(3):215-9.

Cunha FC, Cintra MT, Cunha LC, Couto EA, Giacomini KC. Fatores que predisõem ao declínio funcional em idosos hospitalizados. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2009;12(3):475-87.

Dawe RJ, Bennett DA, Schneider JA, Arfanakis K. Neuropathologic correlates of hippocampal atrophy in the elderly: a clinical, pathologic, postmortem MRI study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26286.

de Chastelaine M, Wang TH, Minton B, Muftuler LT, Rugg MD. The effects of age, memory performance, and callosal integrity on the neural correlates of successful associative encoding. *Cereb Cortex*. 2011;21(9):2166-76.

Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68(11):828-36.

Dodge HH, Kita Y, Takechi H, Hayakawa T, Ganguli M, and Ueshima H. Healthy Cognitive Aging and Leisure Activities Among the Oldest Old in Japan: Takashima Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 November; 63(11): 1193–1200.

Drachman DA. Aging and the brain: a new frontier. *Ann Neurol*. 1997;42(6):819-28.

Driscoll I, Davatzikos C, An Y, Wu X, Shen D, Kraut M, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology*. 2009;72(22):1906-13.

Elder GA, De Gasperi R, Gama Sosa MA. Research update: neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders. *Mt Sinai J Med.* 2006 Nov;73(7):931-40.

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003;112(2):257-69.

Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci.* 2010;30(15):5368-75.

Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ Jr, Jacobson MW, Dale AM, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behav Neurol.* 2009;21(1):3-12.

Fjell AM, Amlien IK, Westlye LT, Walhovd KB. Mini-Mental State Examination Is Sensitive to Brain Atrophy in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:252-258.

Folstein M.F., Folstein, S.E., Mchugh, P.R. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-98, 1975.

Forlenza OV, Diniz BS, Teixeira AL, Ojopi EB, Talib LL, Mendonça VA, Izzo G, Gattaz WF. Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *World J Biol Psychiatry.* 2010 Sep;11(6):774-80.

Freitas EV, Miranda RD. Parâmetros clínicos do envelhecimento e avaliação geriátrica ampla. In: Freitas EV, Py L, Cançado F, Gorzoni M, Doll J. *Tratado de geriatria e gerontologia.* 2ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p.900-9.

Giesel FL, Thomann PA, Hahn HK, Politi M, Stieltjes B, Weber MA, Pantel J, Wilkinson ID, Griffiths PD, Schröder J, Essig M. Comparison of manual direct and automated indirect

measurement of hippocampus using magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 2008;66(2):268-73.

Gómez-Casati ME, Murtie JC, Rio C, Stankovic K, Liberman MC, and Corfas G. Nonneuronal cells regulate synapse formation in the vestibular sensory epithelium via erbB-dependent BDNF expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 28; 107(39): 17005–17010

Gonçalves DM, Stein AT, Kapczinski F. Avaliação de desempenho do Self-Reporting Questionnaire como instrumento de rastreamento psiquiátrico: um estudo comparativo com o Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. *Cad Saúde Pública.* 2008;24(2):380-90.

Greenwood PM, Parasuraman R, Haxby JV. Changes in visuospatial attention over the adult lifespan. *Neuropsychologia.* 1993;31(5):471-85.

Grieve J. Memória. In: *Neuropsicologia em terapia ocupacional: exame de percepção e cognição.* São Paulo: Santos; 2005. p.55-66.

Gunstad J, Benitez A, Smith J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2008;21(3):166-70.

Hackert VH, den Heijer T, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Hippocampal head size associated with verbal memory performance in nondemented elderly. *Neuroimage.* 2002;17(3):1365-72.

Harris SE, Fox H, Wright AF, Hayward C, Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with age-related change in reasoning skills. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(5):505-13.

Hänggi J, Streffer J, Jäncke L, Hock C. Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(4):719-34.

Harada C, Guo X, Namekata K, Kimura A, Nakamura K, Tanaka K, et al. Glia- and neuron-specific functions of TrkB signalling during retinal degeneration and regeneration. *Nat Commun.* 2011;2:189.

Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(2):103-8.

Hubka P. Neural network plasticity, BDNF and behavioral interventions in Alzheimer's disease. *Bratisl Lek Listy.* 2006;107(9-10):395-401.

Hughes T, Chang C-CH, Bilt JV, and Ganguli M. Engagement in reading and hobbies and risk of incident dementia: The MoVIES Project. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010 August; 25(5): 432–438.

Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Lirng JF, Yang YM. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging.* 2006.27(12):1834-7.

Izquierdo I. Memória. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Jacinto AF, Brucki S, Porto CS, Martins MA, and Nitrini R. Detection of cognitive impairment in the elderly by general internists in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(8): 1379–1384.

[Jack CR Jr](#), [Barkhof F](#), [Bernstein MA](#), [Cantillon M](#), [Cole PE](#), [Decarli C](#), et al. Steps to standardization and validation of hippocampal volumetry as a biomarker in clinical trials and diagnostic criterion for Alzheimer's disease. [Alzheimers Dement.](#) 2011 Jul;7(4):474-485.

Joe KH, Kim YK, Kim TS, Roh SW, Choi SW, Kim YB, et al. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(11):1833-8.

Jopp D, and Hertzog C. Assessing Adult Leisure Activities: An Extension of a Self-Report Activity Questionnaire. *Psychol Assess.* 2010; 22(1): 108–120.

Kanellopoulos D, Gunning FM, Morimoto SS, Hoptman MJ, Murphy CF, Kelly RE, et al. Hippocampal volumes and the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in geriatric major depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(1):13-22.

Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002;328(3):261-4.

Katzman R. The aging brain. Limitations in our knowledge and future approaches. *Arch Neurol.* 1997;54(10):1201-5.

Kelley BJ, and Petersen RC. Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neurol Clin.* 2007;25(3):577-609.

Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor *in vitro* and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation. *J Exp Med.* 1999;189:865–870.

Kiprianova I, Sandkühler J, Schwab S, Hoyer S, Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor improves long-term potentiation and cognitive functions after transient forebrain ischemia in the rat. *Exp Neurol.* 1999;159(2):511-9.

Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(3):347-53.

Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, Bruunsgaard H, Lakka TA, Kivipelto M, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem.* 2008;90(4):596-603.

Korte M, Griesbeck O, Gravel C, Carroll P, Staiger V, Thoenen H, et al. Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(22):12547-52.

Kramer JH, Mungas D, Reed BR, Wetzel ME, Burnett MM, Miller BL, et al. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*. 2007;21(4):412-8.

Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2006;9(5):580-6.

Laske C, Eschweiler GW. Brain-derived neurotrophic factor: from nerve growth factor to modulator of brain plasticity in cognitive processes and psychiatric diseases. *Nervenarzt*. 2006 (A);77(5):523-37.

Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2006 (B);113(9):1217-24.

Lawton M.P., Brody E.M. Assesment of older people: self mantaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9(3):179-86, 1969.

Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB Rep*. 2009;42(5):239-44.

Leventhal C, Rafii S, Rafii D, Shahar A, Goldman SA. Endothelial trophic support of neuronal production and recruitment from the adult mammalian subependyma. *Mol Cell Neurosci*. 1999;13:450-464

Li G, Peskind ER, Millard SP, Chi P, Sokal I, Yu CE, et al. Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. *PLoS One*. 2009;4(5):e5424.

Lourenço RA, Veras RP. Mini-exame do estado mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Rev Saúde Pública* 2006; 40(4): 712-9.

Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci Res.* 1999;58(1):76-87.

Lupton MK, Stahl D, Archer N, Foy C, Poppe M, Lovestone S, et al.. Education, occupation and retirement age effects on the age of onset of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010; 25(1):30-6.

Lye TC, Piguet O, Grayson DA, Creasey H, Ridley LJ, Bennett HP, Broe GA. Hippocampal size and memory function in the ninth and tenth decades of life: the Sydney Older Persons Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(4):548-54.

Mackinnon A, Mulligan R. Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. *Am J Psychiatry.* 1998;155(11):1529-35.

McIntyre A, Atwal A. Introdução. In: McIntyre A, Atwal A. *Terapia Ocupacional e a terceira Idade.* São Paulo. Santos Livraria Editora Ltda., 2007. p.1-13

Maillet D, Rajah MN. Age-related changes in the three-way correlation between anterior hippocampus volume, whole-brain patterns of encoding activity and subsequent context retrieval. *Brain Res.* 2011;1420:68-79.

Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli LS, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):324-9.

Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Abrantes S, Lasmar V, Salgado JV. O teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N. *Aval Neuropsicológica.* Porto Alegre: ARTMED; 2010. p.337-43.

Marchetti RL, Bottino CM, Azevedo D, Marie SK, Castro CC. Confiabilidade de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(2B):420-8.

Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2004;27(10):589-94.

Maunoury C, Michot JL, Caillet H, Parlato V, Leroy-Willig A, Jehenson P, et al. Specificity of temporal amygdala atrophy in Alzheimer's disease: quantitative assessment with magnetic resonance imaging. *Dementia*. 1996;7(1):10-14.

Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58(3):397-405.

Mousavi K, Jasmin BJ. BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. *J Neurosci*. 2006;26:5739–5749.

Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2001;63(1):71-124.

Nacmias B, Piccini C, Bagnoli S, Tedde A, Cellini E, Bracco L, et al. Brain-derived neurotrophic factor, apolipoprotein E genetic variants and cognitive performance in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2004;367(3):379-83.

Nagel IE, Chicherio C, Li SC, von Oertzen T, Sander T, Villringer A, et al. Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Front Hum Neurosci*. 2008;2:1.

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3A):720-7.

Novelli MM, Canon MB. Avaliação da funcionalidade nos programas de reabilitação cognitiva. In: Abrisqueta-Gomez J, organizadora. *Reabilitação neuropsicológica: abordagem*

interdisciplinar e modelos conceituais na prática clínica. Porto Alegre: Artmed; 2012. p.95-105.

O'Brien JT. Is hippocampal atrophy on magnetic resonance imaging a marker for Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry*. 1995;10(6):431-5.

Paixão CM Jr, Reichenheim ME. Uma revisão sobre instrumentos de avaliação do estado funcional do idoso. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(1):7-19.

Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553-61.

Patel AV, Krimm RF. BDNF is required for the survival of differentiated geniculate ganglion neurons. *Dev Biol*. 2010;340(2):419-29.

Paul R, Lane EM, Tate DF, Heaps J, Romo DM, Akbudak E, et al. Neuroimaging signatures and cognitive correlates of the montreal cognitive assessment screen in a nonclinical elderly sample. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011;26(5):454-60.

Paulo AC, Sampaio A, Santos NC, Costa PS, Cunha P, Zihl J et al. Patterns of Cognitive Performance in Healthy Ageing in Northern Portugal: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS One*. 2011; 6(9): e24553.

Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnstock M. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2005;93(6):1412-21.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985-92.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8.

Portuguez MW. Avaliação pré-cirúrgica do lobo temporal: linguagem e memória. In: JC Da Costa, A Palmira, E Jacobian, E Cavalheiro, editors. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias - Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol.2. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p.939-56.

Portuguez MW, Costa DI, Marroni SP. Novas perspectivas na avaliação neuropsicológica em pacientes com epilepsia refratária. *J. epilepsy clin. neurophysiol.* 2005; 11 (4 suppl.1):26-30.

Prestia A, Boccardi M, Galluzzi S, Cavedo E, Adorni A, Soricelli A, et al. Hippocampal and amygdalar volume changes in elderly patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011;192(2):77-83.

Quevedo, J. Martins, M.R. Izquierdo, I. (2006). Alterações Cerebrais e Memória. In: Bottino, Laks & Blay, *Demência e Transtornos Cognitivos em Idosos.* 03-12. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro.

Rosenberg P, and Lyketsos C. Mild cognitive impairment: searching for the prodrome of Alzheimer's disease. *World Psychiatry.* 2008 June; 7(2): 72-78.

Rybakowski JK, Borkowska A, Czernski PM, Skibińska M, Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2003;5(6):468-72.

Ryu SY, Kwon MJ, Lee SB, Yang DW, Kim TW, Song IU, et al. Measurement of precuneal and hippocampal volumes using magnetic resonance volumetry in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol.* 2010;6(4):196-203.

Santos FH. Sistemas de memória: funcionamentos típico, atípico e reabilitação. In: Clemente AS Filho, Groth SM, editores. *Envelhecimento e deficiência mental: uma emergência silenciosa.* São Paulo: Instituto APAE-SP; 2004. p.31-47.

Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, Cardoso F, Teixeira AL. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257(4):540-5.

Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Value of neuropsychological tests, neuroimaging, and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(9):1705-1710.

Schneider J. *Manual de Geriatria.* São Paulo: Roca; 1985.

Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry.* 2002;7(6):579-93.

Sohur US, Emsley JG, Mitchell BD, Macklis JD. Adult neurogenesis and cellular brain repair with neural progenitors, precursors and stem cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1477-97.

Spreeen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological test administration, norms and commentary. 2nd.ed. New York: Oxford University Press; 1998.

Springer SP, Deutsch G. Cérebro esquerdo, cérebro direito. São Paulo: Summus editorial; 1998.

Squire LR, Kandel ER. Da memória de curta à de longa duração. In: *Memória: da mente às moléculas.* Porto Alegre: Artmed; 2003. p.143-72.

Stern Y. Cognitive Reserve. *Neuropsychologia.* 2009. 47(10): 2015–2028.

Strauss J, Barr CL, George CJ, Ryan CM, King N, Shaikh S, et al. BDNF and COMT polymorphisms: relation to memory phenotypes in young adults with childhood-onset mood disorder. *Neuromolecular Med.* 2004;5(3):181-92.

Stuart-Hamilton I. *A Psicologia do envelhecimento: uma introdução.* 3^a.ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev.* 2008;59(1):201-20.

Teri L, McCurry SM, Logsdon RG. Memory, thinking, and aging. What we know about what we know. *West J Med.* 1997;167(4):269-75.

Traykov L, Rigaud AS, Cesaro P, Boller F. Neuropsychological impairment in the early Alzheimer's disease. *Encephale.* 2007;33(3 Pt 1):310-6. (French)

Tsai SJ. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease? *Med Hypotheses.* 2003;61(1):110-3.

Tsai SJ. Statins may enhance the proteolytic cleavage of proBDNF: implications for the treatment of depression. *Med Hypotheses.* 2007;68(6):1296-9.

Tsai SJ, Gau YT, Liu ME, Hsieh CH, Liou YJ, Hong CJ. Association study of brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E polymorphisms and cognitive function in aged males without dementia. *Neurosci Lett.* 2008;433(2):158-62.

Van Petten C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia.* 2004;42(10):1394-413.

Vargas HE, Gama CS, Andreazza AC, Medeiros D, Stertz L, Fries G, et al. Decreased serum neurotrophin 3 in chronically medicated schizophrenic males. *Neurosci Lett.* 2008;440(3):197-201.

Waynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.* 2004;20(10):2580-90

Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, et al. Leisure Activities And The Risk of Amnesic Mild Cognitive Impairment In The Elderly. *Neurology.* 2006 March 28; 66(6): 821-27.

Villain N, Desgranges B, Viader F, de la Sayette V, Mézenge F, Landeau B, et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2008;28(24):6174-81.

von Bohlen und Halbach O. Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Front Aging Neurosci*. 2010;2. pii: 36.

Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci*. 2009;42:81–89.

Wechsler D. WMS - Wechsler Memory Scale: revised manual. New York: The Psychological Corporation; 1987.

Yamada K, Mizuno M, Nebeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci.*, 2002;70(7):735-44.

Yassuda MS, Flaks MK, Pereira FS, Forlenza OV. Avaliação neuropsicológica de idosos: demências. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, organizadores. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artemed; 2010. p.254-71.

Yavuz BB, Ariogul S, Cankurtaran M, Oguz KK, Halil M, Dagli N, et al. Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(4):767-77.

Yu H, Zhang Z, Shi Y, Bai F, Xie C, Qian Y, Yuan Y, Deng L. Association study of the decreased serum BDNF concentrations in amnesic mild cognitive impairment and the Val66Met polymorphism in Chinese Han. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1104-11.

Yuluğ B, Ozan E, Gönül AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: a minireview. *Brain Res Bull*. 2009;78(6):267-9.

Comprovante de Submissão do Artigo

pedro

De: Jneurosci Staff [jn@sfn.org]
Enviado em: terça-feira, 31 de janeiro de 2012 00:53
Para: pedro.e.ferreira@terra.com.br
Assunto: JN-RM-0434-12 Manuscript Submitted

Dear Prof. Ferreira,

On 30th Jan 2012, a manuscript entitled "Brain-derived neurotrophic factor is associated with reduced hippocampal volume, decrease memory, and impairment on activities of daily living in aging" by Eloisa Ferreira, Pedro Eugenio Ferreira, Eduardo Almeida, Ana Paula Froner, Mariana Ferreira, Adriana Vasques, and Mirna Portuquez was submitted to the Journal of Neuroscience by Ms. Ferreira, pending payment of the submission fee (this applies to NEW and RESUBMITTED manuscripts). If this is a REVISION or FEATURE ARTICLE, then you do not have to pay the submission fee. You do not need to pay a second fee if you have re-approved the manuscript after making changes.

The manuscript has been assigned the paper number JN-RM-0434-12. To view the manuscript, please log into the system or click on the link.

<<http://jneurosci.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?e1=A2DC4WU5A3BMC5F3A9uNGg00wLAFTZEFH5zCJMLQZ>>

Sincerely,

Central Office Staff
The Journal of Neuroscience
jn@sfn.org

E-mail verificado pelo Terra Anti-Spam.

Para classificar esta mensagem como spam ou não spam, visite <http://ecp.terra.com.br/cgi-bin/reportsam.cgi?+d=SCYxMjUzMzQ2MyNwZXJtIXRlcnJhJjEsMTMyNzk3ODM3OC40Mjg5MjcUMTYzNTEuY29sZXZpbGUudHBuLnRlcnJhLnVbSwyNzYxTerraMail>

Verifique periodicamente a pasta Spam para garantir que apenas mensagens indesejadas sejam classificadas como Spam.

Esta mensagem foi verificada pelo E-mail Protegido Terra.
Atualizado em 05/09/2011

ARTIGO**Brain-derived neurotrophic factor is associated with reduced hippocampal volume, decrease memory, and impairment on activities of daily living in aging**

Eloisa Elena Silveira Ferreira¹, Ana Paula Pastre Froner², Adriana Vasques³, Pedro Eugenio Mazzucchi Santana Ferreira⁴, Eduardo Bacelar⁴, Mariana S. Ferreira⁵, Mirna Wetters Portuguez^{1,3}.

¹ Programmes of Postgraduate Medicine and Health Sciences. PUCRS- Porto Alegre- Brazil

² Center for Diagnostic Imaging (CDI) Hospital São Lucas.PUCRS- Porto Alegre- Brazil

³Departament of Neuropsychology - PUCRS- Porto Alegre- Brazil

⁴Departament of Psychiatry. Medicine School. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul- PUCRS. Porto Alegre- Brazil

⁵ Academic Medicine. Medical School. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brazil

Corresponding author at:

Mirna Wetters Portuguez, MD,PhD

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do sul

AV. Ipiranga 6690- 4º andar

Porto Alegre,90.610-000,RS

Tel. 51-33203250

mirna@pucrs.br

Abstract

It is known that there is a reduction in the hippocampal volume during aging and it is paralleled by behavioral and functional deficits in hippocampus-dependent learning and memory tasks. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a factor critically involved in the regulation of age-related processes in the hippocampus. Moreover, evidences suggest that disturbances in the BDNF-system associated with aging include reductions in the branching pattern of dendrites, as well as reductions in spine densities, reductions in the densities of fibers projecting into the hippocampus as well as declines in the rate of neurogenesis. Also, the BDNF that is produced and promotes the growth and proliferation of cells in the hippocampus is important in long-term potentiation and memory formation. Although both BDNF and hippocampal volumetric MR have been linked to aging, few data were evaluated for performing the differential diagnosis between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In this study we hypothesized that BDNF is a factor critically involved in the shrinkage of the hippocampus resulting in episodic memory deficits and dysfunctions on activities of daily living. And that both can, when combined with cognitive tests, become a biomarker to differentiate the mild cognitive impairment of dementia. Hippocampal volume was acquired by semi-automatic segmentation of magnetic resonance in a total of 49 older adults with memory complaints but without neurological history. After underwent fasting blood draw collection for analysis of BDNF serum using an ELISA method and completed a neuropsychological test battery: Wechsler Memory Scale- Revised - WMS-R) (Wechsler, 1987) and Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and the performance on the Mini-Mental State Examination during a single session. We found that lower levels of BDNF were associated with lower hippocampal volume, worse episodic memory performance and poor functionality in older adults. Our results also suggest that observed reduction in BDNF levels and reference memory may be associated with shrinkage of the hippocampus linking episodic memory deficits and dysfunctions on activities of daily living. Also highlighted the potential of BDNF as a biomarker, associated with age-dependent neuronal loss in the hippocampal region.

Keywords: BDNF; Aging; Memory; Hippocampus; Dementia; Mild Cognitive Impairment

Introduction

Aging is the result of multifactorial processes determined by genetic and epigenetic phenomena (Tapia-Arancibia et al., 2008), resulting in cognitive decline across multiple domains which contribute to a reduction of life quality for some older people. Accumulating evidence on aging have related this cognitive deficits and functional with the volumetric and neurochemical changes of the hippocampus, one of the main regions involved in memory and learning processes (Villain et al., 2008; Kramer et al., 2007). Also, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been shown to be a potent modulator of synaptic transmission and plasticity in central nervous system (Mattson et al., 2004; von Bohlen & Halbach, 2010), and has been implicated in such cognitive processes as memory and learning (Yamada et al., 2002). Also, the BDNF that is produced and promotes in the hippocampus may be change the pattern of neurogenesis or decreased dendrite branching or reduction in the density of fibers projecting to the hippocampus, and the glial structures (Vaynman et al., 2004; Hubka, 2006; Gunstad et al., 2008), may be contributing to the shrinkage of the hippocampus in late adulthood (Erickson et al, 2010; Egan et al., 2003; Gunstand et al., 2008; Komulainen et al., 2008; Tsai et al., 2008), resulting in episodic memory deficits and dysfunctions on activities of daily living. Thus, the action of BDNF affects both mild cognitive impairment, as in a *continuum*, dementia phase of Alzheimer's Disease (Morris et al., 2001; Murer et al., 2001). Although both BDNF and hippocampal volumetric MR have been linked to aging, few data were evaluated for performing the differential diagnosis between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

Neuroimaging methods, especially magnetic resonance imaging volume (volumetric MRI) has allowed good results in several studies on the reduction of hippocampal volume and its association with behavioral and cognitive deficits, particularly in memory and attention

tasks (Kramer et al., 2007). All this accumulation of knowledge has allowed in recent years, a greater understanding of the relationship of cognitive deficits in the elderly and aging as a process as a whole. For these reasons, several studies have tried to deepen the understanding of this process, enabling the development of new strategies to prevent its onset, slow it down or at least minimize the cognitive deficits (Cargin et al., 2006; Chachat-flischman et al., 2005) and hippocampal structures (Villain et al., 2008; O'Brien, 1995; Kramer et al., 2007; Prestia et al., 2011), and very few studies involved with BDNF serum levels associated with hippocampal volumetric changes (Szeszko et al., 2005; Erickson et al., 2010; von Bohlen, & Halbach, 2010).

All this accumulation of knowledge has allowed in recent years, a progressive understanding of the relationships of cognitive deficits in aging as a process on the whole. For these reasons, it is necessary to develop new strategies to prevent its onset or, at least, minimize their deficits (de Chastelaine et al., 2010).

The aim of this present study is to test how changes in serum BDNF levels are related to hippocampal volumetric changes, decline in episodic memory performance and impairment in activities of daily living. To the best of our knowledge, no study has analyzed the effect of BDNF serum related to these variables.

Materials and Methods

Participants. The sample consisted of 49 individuals between 60 and 82 years old. Most patients were female (55.1%), married (57.1%), and retired (75.5%). We selected participants who had tests performed magnetic resonance imaging (MRI) of hippocampal volumetry, due to complaints of forgetfulness, in the Center for Diagnostic Imaging (CDI),

Hospital São Lucas da PUCRS, in the last two weeks.

Exclusion criteria were psychiatric illness, abuse / dependence of psychoactive substances, neurological disease, or decompensate severe clinical disease, visual or hearing impairment or mental retardation. Finally, the signed consent form for the study formulated and approved by the Ethics Committee of Hospital São Lucas da PUCRS.

MRI protocol and image processing. Prior to the MRI, subjects completed a questionnaire which asked whether they had some artifact intracranial metal, metal braces or prostheses, cardiac pacemakers or claustrophobia. Then it was explained to the test, the limitations of movement and noise during acquisitions. These procedures are part of the protocol of the Center for Diagnostic Imaging (CDI), Hospital São Lucas da PUCRS. All patients were examined in a Siemens Magnetom Vision Plus 1.5 T with gradient coils of 25 mT / m (amplitude maximum gradient). The sequences were determined by a protocol previously discussed in the Epilepsy Surgery Program / HSL-PUCRS. The following sequences were acquired: Acquisition or IR T1-weighted Inversion Recovery: TR = 7520 ms, TE = 60 ms, TI = 200 ms, flip angle = 180, thickness = 3.0 mm, spacing = 0.9 mm. Permits evaluation of the shape and thickness of the cortical layer, and the intermingling of the white matter. In the coronal plane it assesses the hippocampus allowing a detailed layer of white and gray matter, identification of side grooves, turns parahipocampais, tonsils, mammillary bodies and fornices. If obtained in oblique axial plane along the long axis of the hippocampus, allows a breakdown of previous portions of the hippocampus, temporal pole, amygdala, as well as an assessment of signal change. Post-image processing and identification of diseases: The images after the acquisition were transferred to two workstations: (i) Macintosh using the Osirix program, and (ii) to a workstation with Siemens Magic View software program and the manufacturer. The IR T1-weighted sequence is obtained in the coronal plane and allows, like the T1 volumetric acquisition, anatomic definitions of the internal architecture of the

hippocampus and the cortical layer thickness and the spatial orientation of adjacent gyri and sulci. As described below, this sequence is also used for volumetric assessments of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex and other limbic structures. Because of this, the description of the steps below, include the appropriate sequence for the design of structures whose volume you want to calculate quantitatively (see below). The systematization of the steps for post-processing is described below, using the Software Neuroline using an example of the hippocampal volumetry: Steps: Export DICOM images to a known directory, open the images by Neuroline (File> Open> Pictures). The images of Patients Volumetry of the hippocampus are stored on the file server (/ / prescott / SMB). After loading all images, software Neuroline shows a window with information about the series, as follows: adjust the brightness and contrast of images (Processing> Adjust Brightness and Contrast). Click "Apply to all courts" and then "Close." Select the colors in the left column, each linking to the structure: for example, the right hippocampus (RH), left hippocampus (LH) and neighborhood. Check images in Which One can identify the hippocampus. In These images, draw the ROIs in order to segment the hippocampus, using colored markers earlier. Using markers due (RH and LH), to mark the hippocampus, and limiting them using the one marked (VZ), so we created our ROIs for the analysis of the hippocampus. Doing the same for the other cuts that it has identified the presence of the hippocampus. after demarcating the areas of the hippocampus, there is its volume. (Results > Volumes of structures in the exam).

Test to assess cognitive deficits. Was applied to the participants, the mini mental state examination (MMSE). This is a test of cognitive monitoring standards in the world, which evaluates: orientation, registration, attention and calculation, and language recovery (Bertolucci et al.,1994).

Test used to assess memory. We applied two tests on the participants, the test Wechsler Memory Scale-Revised - WMS-R (Wechsler, 1987) and Test of Rey Auditory

Verbal Learning Test (RAVLT). The WMS-R is a battery of verbal and visual memory tests. In this study we used a verbal test (called logical memory) and visual (called visual rendering). The scores were determined according to age, according to table the WMS-R manual, and transformed into standard deviations of the subject's raw score (ES). It is subtracted from the average score of the test table according to age (EM) and this difference divided by the standard deviation of standard scores of the table (SD) $\rightarrow ES - EM / SD$. Scores <-1.0 SD are considered inferior and scores $>$ or equal to -1.0 SD are considered normal (Wechsler, 1987). Administration of the Verbal Memory Test (Test of Logical Memory I and II) consists of reading two stories where hearing plays a central role, and after reading it appears that the individual has managed to retain information. The application went as follows: They are two different stories to be read (History A and History B). The reading of history was made so slowly and with normal intonation of voice and the individual should remain vigilant. After reading the first story, was asked to individual to tell the whole story he had just heard and there was what he was able to retain information. Each hit is recorded in parts of the story. Part, then, to read History of B, where the procedure is the same. This test is the application of Verbal Memory I (Immediate). After 30 minutes the patient is asked to recall the stories that were read (A and B), which consists of Verbal Memory II (Delayed). From then compared the results of the two tests. Administration of Visual Memory Test (Test of Visual Reproduction I and II) was presented to the subjects four cards with geometric designs, shown for ten seconds each, were asked to reproduce even if each one separately, after presentation (immediate memory). To assess delayed visual memory, it was requested, after thirty minutes, which he reproduced again (without re-presentation of stimuli). Test of Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), consists of a list of 15 unrelated words read orally by the examiner, which must be repeated immediately after pronouncing the last word on the list by the patient. The same list is read five times, each reading and the patient must

repeat the greatest number of words recalled, regardless of the order in spoken form. Learning outcomes are recorded: immediate recall and delayed recall. Finally, the total sum of memory of five attempts. This value is subtracted from the average, considering the age and sex and divided by standard deviation, listed in the table of the test (Spreen and Strauss, 1998). Thus, we analyze the ability of learning and information storage. Tests that involve learning, that is, repeated exposure to the material to be recalled, are more sensitive for detecting memory impairment than tests presented only once (Costa et al., 2004). It was validated for the Brazilian population by Malloy-Diniz et al., 2010.

Functional assessment scales. We apply the two scales and the *Katz Index* and the *Lawton Scale*. The *Katz Index* is a more descriptive scale that evaluates performance in activities of daily living (ADLs), ie, functional capacity (bathing, dressing, toileting, have urinary and fecal continence and eating). Classify patients into independent, moderate dependence and very dependent. Also answered by the caregiver or patient. Score: 6 - Independence, 4-Moderate dependence; 2 or less, Very dependent. The *Lawton Scale* is more descriptive that evaluates performance in instrumental activities of daily living (IADL), or functional capacity (using telephone, preparing food, shopping, walking outside, taking medications and managing money). Independently classify patients, mild dependence, moderate dependence, severe dependence and totally dependent. Also answered by the caregiver or patient. According to the degree of limitation presented for the performance of IADL is possible to determine whether the person is elderly or not able to maintain an independent life. The maximum score is 27 points. This score is used to monitor the elderly person, based on evolutionary comparisons. Questions 4-7 can have variations by sex and can be adapted for activities such as climbing stairs or gardening. Score: 9 - totally dependent, 10 to 15 - severe dependence; 16-20-dependent moderate, 21 to 25 - mild dependence, 26-27 - independence.

Blood Collection and BDNF ELISA - BDNF serum levels of 49 elderly people were measured, until two weeks after the examination of hippocampal volumetry MRI, using a sandwich ELISA kit - commercially available according to the manufacturer's instructions (ChemiKine BDNF Sandwich ELISA kit, CYT306, Millipore Bio-science Research Reagents) (Chemicon International, USA). Blood collection was performed in fasting, at the nursing station, where it was collected 5 ml blood sample from each subject by venipuncture and stored in a vacuum test tube without anticoagulant. Immediately after the collection was sent directly to the lab in Hospital São Lucas-PUCRS. The blood was immediately centrifuged at 3000g for 5 minutes, and serum frozen at - 80 ° C. to the test. The analysis was conducted by the team and supervised by the head of immunology. To microtiter plates (96 flat bottom wells) were coated for 24 hours with samples diluted in a ratio of 1:2 and the standard curve in the range of 7.8 to 500 pg of BDNF, the plates were washed four times with wash buffer, was added the anti-BDNF rabbit (diluted 1:1000) and incubated for 3 hours at room temperature. After washing, a second incubation with anti-rabbit antibody conjugated with horseradish peroxidase (diluted 1:1000) for 1 h at room temperature was added. To the addition of streptavidin, substrate and stop solution, the amount of BDNF was determined (absorbance at 450nm). The standard curve demonstrates a direct relationship between optical density (OD) and BDNF concentration: that is, the higher the OD the higher concentration of BDNF in the sample.

Statistical Analysis. The presentation of the results occurred by using descriptive statistics mean and standard deviation, as well as the absolute and relative distribution (n -%). The continuous symmetry of the distributions was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. A comparison of continuous variables between two independent groups was by Student t test and Mann-Whitney, and when the comparison was between three or more groups we used analysis of variance (One Way) with post hoc - Tukey test. To evaluate the linearity was

implemented Pearson's correlation coefficient and Spearman. Os data were treated statistically using the SPSS 17.0 software (Statistical Package for Windows to Social Sciences - (SPSS Inc., Chicago, USA) where, for decision criteria we adopted the significance level of 5%.

Results

Volume ratio of hippocampal and serum levels of BDNF with age.

In tests of hippocampal volumetric magnetic resonance imaging, the most significant associations were obtained when these measurements were obtained from the left hippocampus compared with age ($r = -0.291$ $p = 0.042$). However, the serum levels of BDNF had not associated with age.

Serum levels of BDNF associated with hippocampal volume

Considering the comparison between BDNF and hippocampal volumetric magnetic resonance (MR hip) right (R) and left (L), was found positive and statistically significant correlation ($p < 0.001$), indicating that the lower serum levels of BDNF lower the right hippocampal volume ($r = 0.407$, $p < 0.001$) and the left ($r = 0.593$, $p < 0.001$). Figure-2.

Volume of the hippocampus associated with memory performance, cognitive impairment and functionality.

There was a significant positive association in virtually all ratios evaluated, ie, the more change in memory tests, the functional scale and MMEE, lower volumetry of the hippocampus. (Table-1) These results were not only significant for the associations between the volume of the right hippocampus with MMEE ($r = 0.066$) and WMS-R Visual Reproduction-immediate memory ($r = 0.118$).

Figure 1: The scatter plot of the results of the association of REY Verbal tests (immediate recall) and REY VERBAL R (delayed recall) with the volumetric MRI of Right and Left Hippocampus shows that there was a significant positive association between all associations. That is, the greater the hippocampal volume, increased memory capacity to record, store and recall immediately or later.

BDNF associated with memory performance, and cognitive function.

Correlation was found positive and statistically significant ($p < 0.001$), indicating that the lower levels of BDNF smaller hippocampal volume in both the right ($r = 0.407$, $p < 0.001$) and the left ($r = 0.593$, $p < 0.001$). When BDNF was compared to the MMSE, there was also a significant correlation ($r = 0.493$, $p < 0.001$). In the analyzes of BDNF and the tests relating to the memory, any association are also shown significant and positive, indicating that less high scores of memory tests correlate with lower serum levels of BDNF (Tabela-2. A similar situation was evident in comparisons between BDNF and Lawton ($r = 0.511$, $p < 0.001$), where we found a significant positive association in virtually all relationships, that is, the lower the level of serum BDNF, the lower the score on this scale, the which shows greater

dependence on third parties. Taken together, the serum levels of BDNF and lowest, was associated with decreased hippocampal volume and memory deficits and functionality in these elderly. These results were not only significant for the associations between the volumetric the right hippocampus with MMEE and WMS-R memory (immediate visual reproduction). Figure 2: Scatter plot of test results and REY VERBAL R compared with volumetric magnetic resonance imaging of the Right Hippocampus (MR HIP D) and Left (MR HIP E).

Discussion

Examination of magnetic resonance imaging showed changes in the volume of the hippocampus bilaterally, being more present in the left hippocampus (65.3%) compared with the right hippocampus (51%). The volume of hippocampus was shrinks in this our sample of elderly (Hangg et al. 2011; von Bohlen & Halbach, 2010, Devanand et al., 2007, Ryu et al. 2010; Prestia et al., 2011, Marchetti et al. 2002; Schmand et al., 2011, Driscoll et al., 2009, Kramer et al, 2007; Fennema-Notestine et al., 2009) which increases the risk for cognitive impairment (Erickson et al, 2010; Hänggi et al., 2011). In this study we found that the literature already described above in relation to the importance of hippocampal activity in relation to learning and mnemonic function, and confirm that in aging, memory is one of the first functions to decline. With advancing age, identifies difficulties in activities that involve both verbal and visual skills that often accompany changes in brain structures (Hackert et al., 2002). Among these structures, the hippocampus constitute one of the most important brain regions for memory formation, especially episodic, that early change in AD patients (Van Petten, 2004) and closely associated with immediate verbal memory performance in elderly (Bottino, 2000). In fact, our findings demonstrate that hippocampal volumetric reductions,

especially on the left were associated with low test scores to assess functional and cognitive functions of elderly people in our sample. In our study, the lower the volumetry of the right hippocampus and left more change in the performance of verbal memory immediate and delayed recall, and the Test of verbal learning and memory. The more immediate and late changes in the performance of visual memory immediate recall was related to the lower the volumetric the left hippocampus. The lower performance in delayed recall was positively associated with lower the volumetry of the right and left hippocampus. This is particularly due to the role that the hippocampus plays in memory formation of short and long duration and different afferent and efferent cortical areas interact with this structure to regulate the acquisition and storage of new information. It is observed that lesions in the left temporal lobe (mostly dominant for language) cause difficulties to learn and retain verbal memory. This was evident when it is requested or a direct memory recognition task. On the other hand, the right temporal lobe leads to difficulties with nonverbal memory, ie, every encouragement to appoint or difficult to encode verbally, as abstract patterns (Springer & Deutsch, 1998). Chen and colleagues (2010) reported a greater reduction in the volume of the right hippocampus that correlate with changes in spatial memory, while the left hippocampal volume was associated with decreased verbal memory deterioration. The memory performance was evaluated by a test of learning 15 words, including the tasks of immediate and delayed recall. Patients with smaller hippocampi had significantly poorer performance on memory testing, especially in delayed recall due to hippocampus is selectively involved in verbal memory performance (Hackert et al. 2002). In the elderly, smaller hippocampal volume was related to multiple cognitive abilities impaired, especially with episodic memory (Dawe et al., 2011).

Our findings demonstrating an association with worse scores on the scales: MMSE, Lawton (impaired functional) related with smaller hippocampal volume reaffirms the conclusion that MMSE is sensitivity to detect cognitive dysfunction resulting from

hippocampal changes, especially in AD (Fjell et al., 2009). Our findings also align with those of Devanand et al. (2007) that differed by volumetric measurements of the hippocampus associated with scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE). Our findings confirm the validity of the use of volumetric MRI associated with the MMSE results (Schmand et al, 2011). Our study also found similar results to the study by Lye et al (2004) who evaluated 102 individuals living in Sydney, Australia, aged between 81 and 94 years with MRI hippocampal volume and correlated these findings with neuropsychological tests. Like ours, this study Lye et al. found as a robust predictor of memory performance, measurements of hippocampal volumetry even under the influence of age and age-related diseases. Taking together we can say that there is a significant relationship between atrophy of the left hippocampus and verbal memory function, but in relation to atrophy of the right hippocampus is the most common association with the non-verbal memory impairment (Marchetti et al., 2002). In the present study, there was a predominance of left hippocampal volume reduction in these elderly and the main difficulty presented in both the MMSE, as in the memory test, was related to the inability to grasp and retain information, particularly verbal. These losses were most evident in those who had hippocampus and lower levels of BDNF. Likewise, our elderly, the test of Lawton also had more cognitive impairment was greater when the reduction of the hippocampus. Thus our results demonstrated the greater efficacy for detection of mnemonic disorders, the use of different instruments, to name: the Mini Mental State Examination (MMSE), associated with the evaluation of hippocampal volumetry, and also associated with measures of Scale Lawton become able to identify more precisely those cases of cognitive impairment, as is the case in the early stages of dementia. These are our findings also align with those of Fjell et al., (2009) where it was shown that there was a correlation between the macro-structural differences in brain volume, particularly the hippocampus, with the measures of MMSE. Studies of Yavuz et al., (2007) and also Paul et al. (2011) confirm that MMSE

scores are correlated with hippocampal volume. They concluded that hippocampal volumetry can be used in early diagnosis of cognitive impairment, as well as classification of cognitive decline. In contrast to these findings, are the Van Petten (2004), which through a meta-analysis of 33 studies with older adults, concluded that the most striking observation was the extreme variability: evidence of a positive relationship between the size capacity of the hippocampus and episodic memory in older adults was surprisingly weak.

We also found correlation between the results obtained in the Lawton scale with smaller hippocampal volumetry of right and left. The patients in our sample who had hippocampal changes associated with low scores on the scales and Lawton Scale of memories, strong candidates are likely to develop dementia. The reason is that the Lawton Scale includes measures of functional abilities, when in deficit, eventually characterize dementia. The hippocampal atrophy would be one more element to characterize these tables in the red and broader and more blatant in their symptoms.

In our study, one of the main findings was the positive and significant association between low levels of serum BDNF with hippocampal atrophy and changes in memory and functional scale of Lawton. A possible explanation for these findings results from the knowledge of action of neurotrophic factors on hippocampal structure and its mechanisms. Therefore, the reduction of hippocampal volume related to age is not a simple consequence of loss of neurons, but the morphological changes that include reductions in the branching pattern of dendrites, reductions in the density of fibers projecting to the hippocampus, as well as declines in the rate of neurogenesis (von Bohlen & Halbach, 2010). In turn, these changes in hippocampal structures depend heavily on the action of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) acting in the regulation of processes related with age, particularly in this brain region (Erickson et al., 2010), interfering with the function mnemonic and learning. Given its peculiar form of activity in hippocampal activity, measurements of serum levels of BDNF have also

served for studies that seek biological markers to differentiate mild cognitive impairment of dementia in Alzheimer's disease (AD). Particularly, the study Forlenza et al (2010) found a correlation between bands of different measures of serum BDNF that could differentiate patients with Alzheimer's disease, those with mild cognitive impairment (MCI) and normal controls. In this study, basal serum levels of BDNF did not serve as predictors of progression of mild cognitive impairment (MCI) toward a conversion to AD.

The results reported in this study should be viewed in the context of some methodological limitations. The major limitation of this study was small numbers of subjects. Making the reasonable assumption that aged cognition is multi-factorial process; the power to detect a small change in the serum BDNF levels, and volumetric hippocampal MRI is small and could easily produce a false negative result. Additional research is necessary to convincingly demonstrate a causal relation between declining levels of BDNF and age-related shrinkage of the hippocampus. A possible bias in the sample may have occurred for the low acceptance rate of participation in this study (29.8%), since these people tend to volunteer activities also tend to be the most socially active and better cognitive performance. The crosscutting nature of the study was limited to infer causal direction. Another issue concerns the fact that BDNF. In this study, the fact that it was analyzed only in the peripheral blood may be a limitation. However, the results of studies by Pan and colleagues (1998), Sklar and colleagues (2002) and Klein (2010) showed that BDNF crosses the blood brain barrier and, thus, plasma levels of this neurotrophin correlates with the gauged from its concentration in the brain of rodents (Karege et al., 2002). This suggests that concentrations in the central nervous system may be parallel with the plasma concentrations of BDNF. Our method of image acquisition was semi-automatic, but this is in agreement with the findings of Giesel et al (2008) which concluded that semi-automatic approach is equivalent to the automatic and can be useful for routine clinical use.

Conclusions

In the present cross-sectional study in a representative population sample we found an important association between age-related hippocampal volume loss, decline in episodic memory performance, dysfunction in activities of daily living, and reduced levels of circulating BDNF. In addition, underscored the potential of serum BDNF levels as a biomarker of memory and general cognitive function. Although serum BDNF values used in conjunction with volumetric hippocampal MRI, memory tests and evaluation of instrumental activities of daily living allows differentiating mild cognitive impairment to dementia. Such studies may provide key into the mechanism of age-related cognitive decline and identify possible interventions. The importance of this finding is underlined by the fact that BDNF, considered to provide protection against some age-induced impairments, may be modifiable by lifestyle factors such as leisure activities, mild exercise or work satisfaction hormesis in aging.

References

- Bersani G, Iannitelli A, Fiore M, Angelucci F, Aloe L. Data and hypotheses on the role of nerve growth factor and other neurotrophins in psychiatric disorders. *Med Hypotheses*. 2000;55(3):199-207.
- Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1-7.
- Bottino, CM. Morfometria por ressonância magnética. *Rev Psiquiatr Clin*. (São Paulo). 2000;27(3):131-42.
- Cargin JW, Maruff P, Collie A, Masters C. Mild memory impairment in healthy older adults is distinct from normal aging. *Brain Cogn*. 2006;60(2):146-55.
- Charchat- Fichman H, Caramelli P, Sameshima K, Nitrini R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(1):79-82.
- Chen KH, Chuah LY, Sim SK, Chee MW. Hippocampal region-specific contributions to memory performance in normal elderly. *Brain Cogn*. 2010;72(3):400-7
- Costa DI, Azambuja LS, Portuguez MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. *J Pediatr*. (Rio J.). 2004;80(2, supl):S111-6.
- Dawe RJ, Bennett DA, Schneider JA, Arfanakis K. Neuropathologic correlates of hippocampal atrophy in the elderly: a clinical, pathologic, postmortem MRI study. *PLoS One*. 2011;6(10): 26286.
- de Chastelaine M, Wang TH, Minton B, Muftuler LT, Rugg MD. The effects of age, memory performance, and callosal integrity on the neural correlates of successful associative encoding. *Cereb Cortex*. 2011;21(9):2166-76.
- Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68(11):828-36.
- Driscoll I, Davatzikos C, An Y, Wu X, Shen D, Kraut M, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology*. 2009;72(22):1906-13.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257-69.
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*. 2010;30(15):5368-75.
-

Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ Jr, Jacobson MW, Dale AM, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behav Neurol*. 2009;21(1):3-12.

Fjell AM, Amlien IK, Westlye LT, Walhovd KB. Mini-Mental State Examination Is Sensitive to Brain Atrophy in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:252-258.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.

Forlenza OV, Diniz BS, Teixeira AL, Ojopi EB, Talib LL, Mendonça VA, Izzo G, Gattaz WF. Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *World J Biol Psychiatry*. 2010 ;11(6):774-80.

Giesel FL, Thomann PA, Hahn HK, Politi M, Stieltjes B, Weber MA, Pantel J, Wilkinson ID, Griffiths PD, Schröder J, Essig M. Comparison of manual direct and automated indirect measurement of hippocampus using magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2008;66(2):268-73.

Gunstad J, Benitez A, Smith J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21(3):166-70.

Hackert VH, den Heijer T, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Hippocampal head size associated with verbal memory performance in nondemented elderly. *Neuroimage*. 2002;17(3):1365-72.

Hänggi J, Streffer J, Jäncke L, Hock C. Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(4):719-34.

Hubka P. Neural network plasticity, BDNF and behavioral interventions in Alzheimer's disease. *Bratisl Lek Listy*. 2006;107(9-10):395-401.

[Hwang IK](#), [Yoo KY](#), [Jung BK](#), [Cho JH](#), [Kim DH](#), [Kang TC](#), [Kwon YG](#), [Kim YS](#), [Won MH](#). Correlations between neuronal losses, decrease of memory, and decrease expression of brain-derived neurotrophic factor in the gerbil hippocampus during normal aging. [Exp Neurol](#). 2006;201(1):75-83.

Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002;328(3):261-4.

Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(3):347-53.

Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, Bruunsgaard H, Lakka TA, Kivipelto M, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem*. 2008;90(4):596-603.

Kramer JH, Mungas D, Reed BR, Wetzel ME, Burnett MM, Miller BL, et al. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*. 2007;21(4):412-8.

Lye TC, Piguet O, Grayson DA, Creasey H, Ridley LJ, Bennett HP, Broe GA. Hippocampal size and memory function in the ninth and tenth decades of life: the Sydney Older Persons Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):548-54.

Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Abrantes S, Lasmar V, Salgado JV. O teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N. *Aval Neuropsicológica*. Porto Alegre: ARTMED; 2010. p.337-43.

Marchetti RL, Bottino CM, Azevedo D, Marie SK, Castro CC. Confiabilidade de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(2B):420-8.

Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2004;27(10):589-94.

Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58(3):397-405.

Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2001;63(1):71-124.

O'Brien JT. Is hippocampal atrophy on magnetic resonance imaging a marker for Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry*. 1995;10(6):431-5.

Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553-61.

Paul R, Lane EM, Tate DF, Heaps J, Romo DM, Akbudak E, et al. Neuroimaging signatures and cognitive correlates of the montreal cognitive assessment screen in a nonclinical elderly sample. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011;26(5):454-60.

Prestia A, Boccardi M, Galluzzi S, Cavado E, Adorni A, Soricelli A, et al. Hippocampal and amygdalar volume changes in elderly patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;192(2):77-83.

Ryu SY, Kwon MJ, Lee SB, Yang DW, Kim TW, Song IU, et al. Measurement of precuneal and hippocampal volumes using magnetic resonance volumetry in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol*. 2010;6(4):196-203.

Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Value of neuropsychological tests, neuroimaging, and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1705-1710.

Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry*. 2002;7(6):579-93.

Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological test administration, norms and commentary. 2nd.ed. New York: Oxford University Press; 1998.

Springer SP, Deutsch G. Cérebro esquerdo, cérebro direito. São Paulo: Summus editorial; 1998.

Szeszko PR, Lipsky R, Menschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Ashtari M, Napolitano B, Bilder RM, Kane JM, Goldman D, Malhortra AK (2005). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume hippocampal formation. *Mol Psychiatry* 10: 631-636.

Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev.* 2008;59(1):201-20.

Tsai SJ, Gau YT, Liu ME, Hsieh CH, Liou YJ, Hong CJ. Association study of brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E polymorphisms and cognitive function in aged males without dementia. *Neurosci Lett.* 2008;433(2):158-62.

Van Petten C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia.* 2004;42(10):1394-413.

Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.* 2004;20(10):2580-90.

Villain N, Desgranges B, Viader F, de la Sayette V, Mézenge F, Landeau B, et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2008;28(24):6174-81.

von Bohlen und Halbach O. Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Front Aging Neurosci.* 2010;2. pii: 36.

Wechsler D. WMS - Wechsler Memory Scale: revised manual. New York: The Psychological Corporation; 1987.

Yavuz BB, Ariogul S, Cankurtaran M, Oguz KK, Halil M, Dagli N, et al. Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. *Int Psychogeriatr.* 2007;19(4):767-77.

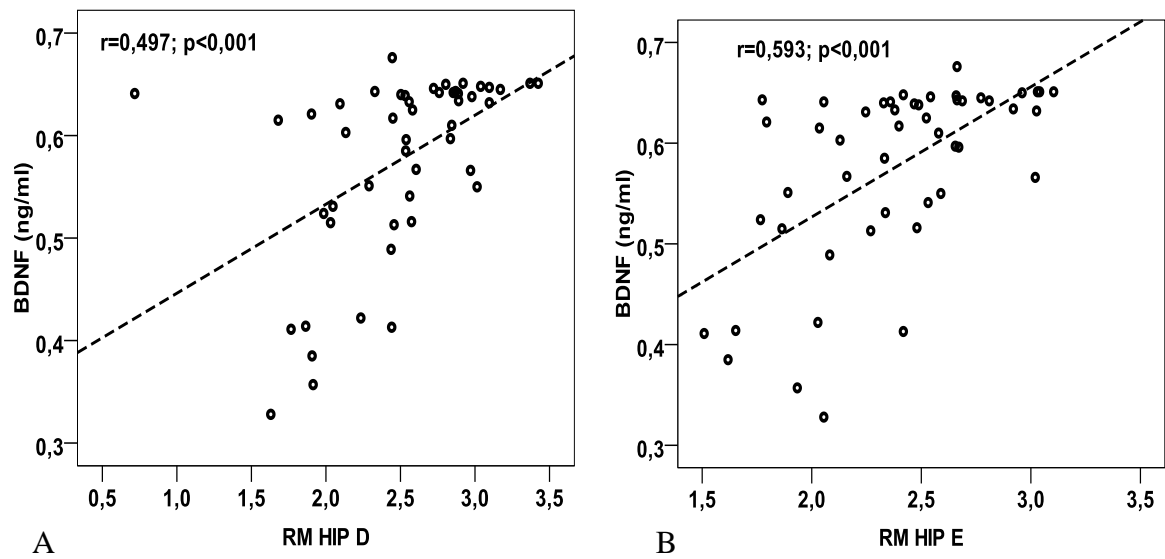


Fig. 1. Scatter plot showing the positive association between serum levels of BDNF (ng/ml) and hippocampal volume levels right (RM HP D) A ($p < 0.001$) and left (RM HP D) B ($p < 0.001$).

Table 1- Association between the scores of HIP MR Images (D and E) and the MMSE test, Memory, and Lawton

Association	r	Valor-p§
RM Hip D vs MMSE	0,265	0,066
RM Hip E vs MMSE	0,358	0,012
RM Hip D vs WMS-R (ML) I	0,361	0,011
RM Hip E vs WMS-R (ML) I	0,477	0,001
RM Hip D vs WMS-R (ML) II	0,336	0,018
RM Hip E vs WMS-R (ML) II	0,441	0,002
RM Hip D vs REY VERBAL	0,419	0,003
RM Hip E vs REY VERBAL	0,555	<0,001
RM Hip D vs REY VERBAL R	0,379	0,007
RM Hip E vs REY VERBAL R	0,531	<0,001
RM Hip D vs WMS-R (MV) I	0,226	0,118
RM Hip E vs WMS-R (MV) I	0,311	0,030
RM Hip D vs WMS-R (MV) II	0,349	0,014
RM Hip E vs WMS-R (MV) II	0,397	0,005
RM Hip D vs Lawton	0,299	0,037
RM Hip E vs Lawton	0,374	0,008

§: Correlation coefficient (r) of Pearson

r = Pearson correlation coefficient; Wechsler Memory Test Revised (WMS-R) Logical Memory Test I (immediate) and II (late), Rey Verbal (immediate) and Rey Verbal R (late); Memory Test Wechsler Revised (WMS-R) Test of Visual Reproduction I and II, Mini-mental state examination (MMSE) Hip MRI (Magnetic Resonance Imaging-Right and Left Hippocampus), Lawton (Lawton Scale)

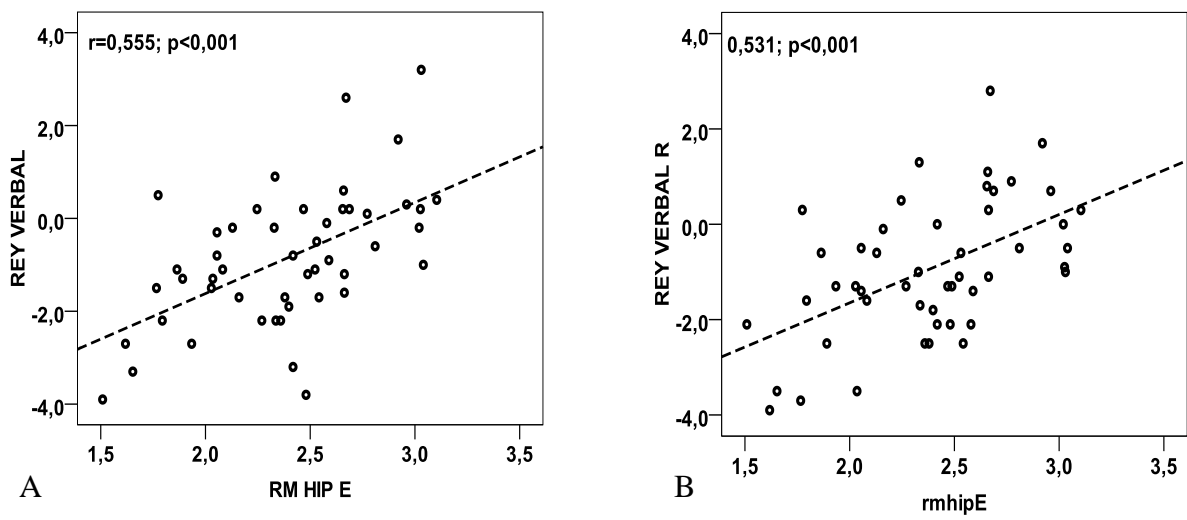


Fig. 2. Scatter plot showing the positive association between REY VERBAL and hippocampal volume levels right (RM HP D) A ($p < 0.001$) and left (RM HP D) B ($p < 0.001$).

Table 2 – Association between BDNF and MR HIP, tests of memory, MMSE and lawton Scale

Association	r	Valor-p
BDNF vs RM Hip D	0,497	<0,001
BDNF vs RM Hip E	0,593	<0,001
BDNF vs MMSE	0,493	<0,001
BDNF vs WMS-R (ML) I	0,589	<0,001
BDNF vs WMS-R (ML) II	0,503	<0,001
BDNF vs REY VERBAL	0,548	<0,001
BDNF vs REY VERBAL R	0,432	<0,001
BDNF vs WMS-R (MV) I	0,389	<0,001
BDNF vs WMS-R (MV) II	0,465	<0,001
BDNF vs Lawton	0,511	<0,001

r = Pearson correlation coefficient; Wechsler Memory Test Revised (WMS-R) Logical Memory Test I (immediate) and II (late), Rey Verbal (immediate) and Rey Verbal R (late); Memory Test Wechsler Revised (WMS-R) Test of Visual Reproduction I and II, Mini-mental state examination (MMSE) Hip MRI (Magnetic Resonance Imaging-Right and Left Hippocampus), Lawton (Lawton Scale)

ANEXOS

ANEXO A. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA VOLUNTÁRIOS**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA VOLUNTÁRIOS****Nome do sujeito:****Data de nascimento:****Cód. de identidade do sujeito:****Pesquisador****Supervisor:****Informações sobre o estudo ao voluntário**

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 o pesquisador responsável Eloisa Elena Silveira Ferreira pelo telefone (51) 97256305 ou a Dra Mirna Portuguez pelo telefone (51) 33205134 ou CEP (51) 33203345.

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos identificar se há relação entre a quantidade de uma proteína neuronal chamada BDNF e o funcionamento cognitivo no envelhecimento. Caso haja esta relação, esta proteína poderá ser útil para ajudar no entendimento e tratamento no envelhecimento.

Quais são os riscos em participar?

O único risco a que o sujeito será submetido é o da punção venosa, que é um procedimento corriqueiro e de baixíssimo risco. Será retirado 5 ml de sangue, o que não compromete a saúde do sujeito. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal. Neste momento você está isento de riscos para sua saúde, gostaríamos de poder utilizar o material coletado para o projeto de pesquisa.

Itens importantes

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre o envelhecimento. Em curto e médio prazo não há ganho específico pelo voluntário ao participar deste estudo.

Quais são os meus direitos?

O resultado do teste cognitivo e das dosagens, já autorizados pelo Sr/Sra., no estudo 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.

Assinatura do Voluntário

Assinatura do responsável pelo voluntário

DECLARAÇÃO:

Eu,declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei ao pesquisador sobre todos os medicamentos que tomei nas últimas 24 horas e medicamentos que ainda estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador .
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, acarretar qualquer tipo de problema para mim.
6. Estou ciente de que a informação colhida no questionário é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Voluntário

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Ass:_____

Ass:_____

Data:

Data:

Nome do responsável pelo voluntário

Assinatura do responsável pelo voluntário

Ass:_____

ANEXO B. QUESTIONÁRIO DE CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS**Data:** ____/____/____**Código:** _____**Nome:** _____**Endereço:** _____**CEP:** _____**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? _____**7. Sua renda provém de?**

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

8. 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?

1. () Sim 2. () Não
-

SIM () (Comer compulsivo/Bulimia) NÃO ()

12. Houve algum período de sua vida em que você passou pelo menos duas semanas se sentindo deprimido(a), sem energia para nada ou na pior (“pra baixo”, chorando muito, ou muito desanimado e irritado)?

SIM () NÃO ()

13. Houve algum período de sua vida em que você perdeu o interesse e a capacidade de sentir prazer com tudo ou quase tudo o que normalmente lhe dava prazer? Esse período durou pelo menos duas semanas?

SIM () NÃO ()

14. Houve algum período de sua vida em que você se sentia muito bem, agitado(a), eufórico(a), ou irritado(a) a ponto de outras pessoas pensarem que você não estava no seu normal?

Isso era **bem mais do que apenas se sentir bem** e durou pelo menos 4 dias?

SIM () NÃO ()

15. Em algum período de sua vida, que tenha durado pelo menos 6 meses, **you se sentia sempre** nervoso(a) ou ansioso(a), sempre tenso(a), preocupado(a) e no limite? (SE SIM: isso lhe atrapalhou para trabalhar ou conviver com as pessoas?) (SE SIM: Não foi em um período de depressão?)

SIM () NÃO ()

16. Você se considera muito desconfiado(a), sempre achando que alguém está tramando contra você, a ponto de não se convencer quando lhe dão outra visão dos fatos? Já passou por algum período assim? (SE SIM: **Este sentimento é realmente “muito” intenso**, a ponto de lhe atrapalhar para fazer as outras coisas de sua vida?)

SIM () NÃO ()

17. Alguma vez você ouviu vozes ou viu pessoas ou coisas que os outros não conseguiam ver ou ouvir (alucinações)? (SE SIM: Você estava bem acordado e lúcido nesta hora?) (Quantas vezes aconteceu?)(Foi dentro de uma situação ritual ou em um culto?)(Estava doente ou usando droga ou medicamento?)

SIM () NÃO ()

18. Os outros lhe consideram uma pessoa “do contra” e temperamental, e que não gosta de seguir regras? (E no passado?)

SIM () NÃO ()

19. Você costuma fazer coisas que os outros consideram ilegais tais como mentir, roubar ou prejudicar as pessoas sem ter remorso ou culpa? (E no passado?)

SIM () NÃO ()

ANEXO D. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MMEE) *Mini Mental State Examination* – MMSE (Folstein et al., 1975) – tradução de Bertolucci et al. (1994).

1. Orientação (1 ponto por cada resposta correta)

Em que ano estamos? _____

Em que mês estamos? _____

Em que dia do mês estamos? _____

Em que dia da semana estamos? _____

Que horas são aproximadamente agora? _____

Nota: _____

Em que país estamos? _____

Em que estado você está? _____

Em que local nós estamos? _____

Que local é esse aqui? _____

Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima? _____

Nota: _____

2. Registro (contar 1 ponto por cada palavra corretamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Carro _____

Vaso _____

Tijolo _____

Nota: _____

3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como corretas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora lhe peço que me diga quantos são 100 menos 7 e depois ao número encontrado volta a tirar 7 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

93_ 86_ 79_ 72_ 65_

Nota: _____

4. Evocação (1 ponto por cada resposta correta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

Carro _____

Vaso _____

Tijolo _____

Nota: _____

5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objetos:

Relógio _____

Caneta _____

Nota: _____

b. "Repita a frase que eu vou dizer: "nem aqui, nem ali, nem lá".

Nota: _____

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.

Pega com a mão direita _____

Dobra ao meio _____

Coloca onde deve _____

Nota: _____

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.

Fechou os olhos _____

Nota: _____

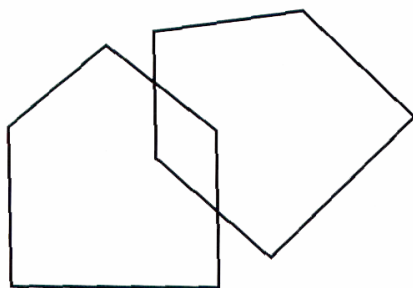
e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação.

Frase:

Nota: _____

6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação.



Cópia:

Nota: _____

TOTAL (Máximo 30 pontos): _____

Considera-se com defeito cognitivo:

- analfabetos - 18 pontos
- 1 a 3 anos de escolaridade - 22
- 4 a 7 anos de escolaridade - 24
- mais de 7 anos de escolaridade - 26

ANEXO E. WMS-R - MEMÓRIA LÓGICA I E II**ESTÓRIA A**

Ana/ Soares/ do Sul/ do Paraná/ empregada/ como faxineira/ num prédio/ de escritórios,/ contou / na delegacia/ de polícia/ que tinha sido assaltada,/ na noite anterior /na rua Tiradentes / e roubada/ em 150 reais./ Ela disse que tinha 4/ filhinhos,/ o aluguel/ não tinha sido pago/ e eles não comiam/ há 2 dias./ Os policiais/ com pena da história da mulher,/ deram dinheiro/ para ela/.

Pontos: _____

ESTÓRIA B

Roberto/ Mota/ estava dirigindo/ um caminhão/ Mercedes/ numa estrada/ à noite/ no Vale / do Paraíba/ levando ovos/ para São Paulo,/ quando o eixo do caminhão/ quebrou./ O caminhão derrapou/ caindo num buraco/ fora da estrada./ Ele foi jogado/ contra o painel/ e se assustou muito./ Não tinha trânsito/ e ele duvidou que pudesse ser socorrido./ Naquele instante o seu rádio amador/ tocou./ Ele respondeu imediatamente/ “Aqui fala tubarão”/.

Pontos: _____

ESTÓRIA A - RECORDAÇÃO

Ana/ Soares/ do Sul/ do Paraná/ empregada/ como faxineira/ num prédio/ de escritórios,/ contou/ na delegacia/ de polícia/ que tinha sido assaltada/ na noite anterior/, na rua Tiradentes/ e roubada/ em 150 reais./ Ela disse que tinha 4/ filhinhos,/ o aluguel/ não tinha sido pago/ e eles não comiam/ há 2 dias./ Os policiais/ com pena da história da mulher,/ deram dinheiro/ para ela/.

Pista: sobre uma mulher que foi roubada.

Pontos: _____

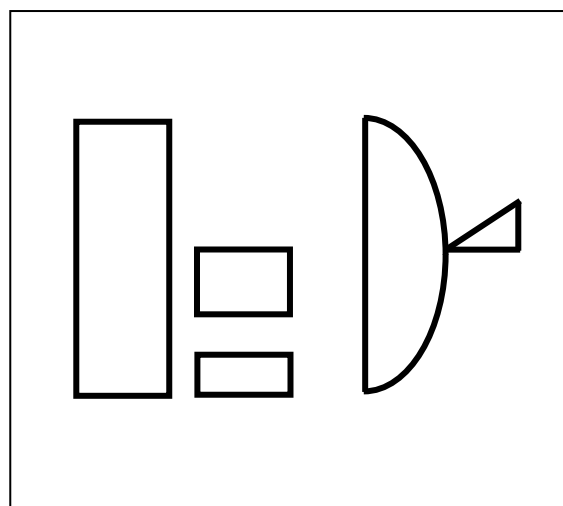
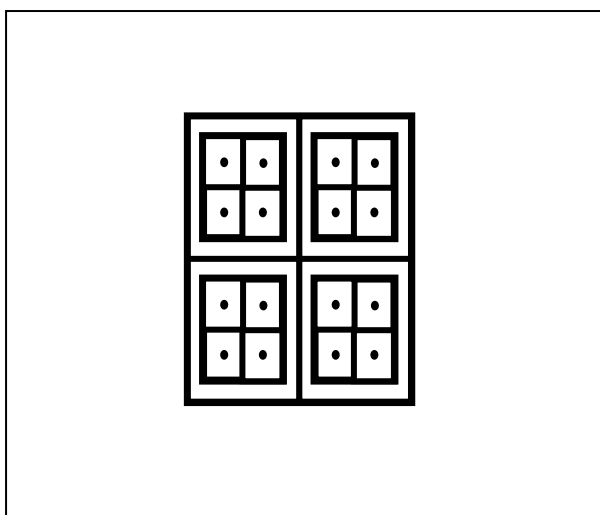
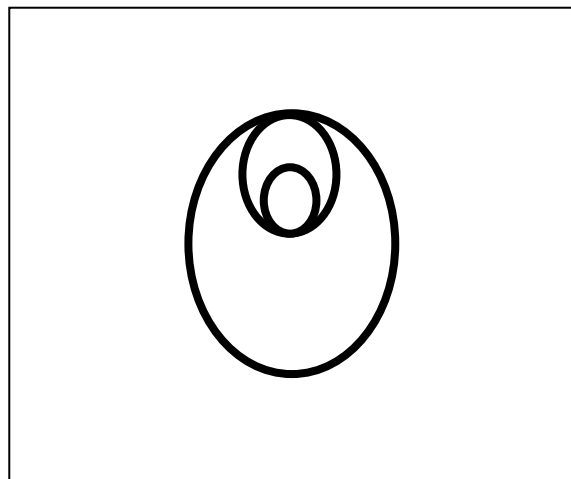
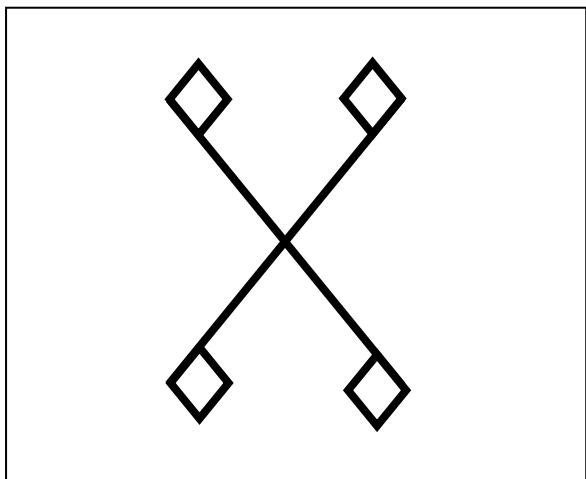
ESTÓRIA B - RECORDAÇÃO

Roberto/ Mota/ estava dirigindo/ um caminhão/ Mercedes/ numa estrada/ à noite/ no Vale/ do Paraíba/ levando ovos/ para São Paulo,/ quando o eixo do caminhão/ quebrou./ O caminhão derrapou/ caindo num buraco/ fora da estrada./ Ele foi jogado/ contra o painel/ e se assustou muito./ Não tinha trânsito/ e ele duvidou que pudesse ser socorrido./ Naquele instante o seu rádio amador/ tocou./ Ele respondeu imediatamente/ “Aqui fala tubarão”/.

Pista: sobre um homem que teve problemas na estrada.

Pontos: _____

ANEXO F. TESTE DE REPRODUÇÃO VISUAL DE FIGURAS DA ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER REVISADA (ESTÍMULOS)



ANEXO H. KATZ INDEX OF INDEPENDENCE IN ACTIVITIES OF DAILY LIVING

Atividades Pontos (1 ou 0)	Independência (1 ponto) SEM supervisão, orientação ou assistência pessoal	Dependência (0 ponto) COM supervisão, orientação ou assistência pessoal ou cuidado integral
Banhar-se Pontos:___	(1 ponto) Banha-se completamente ou necessita de auxílio somente para lavar uma parte do corpo como as costas, genitais ou uma extremidade incapacitada	(0 pontos) Necessita de ajuda para banha-se em mais de uma parte do corpo, entrar e sair do chuveiro ou banheira ou requer assistência total no banho
Vestir-se Pontos:___	(1 ponto) Pega as roupas do armário e veste as roupas íntimas, externas e cintos. Pode receber ajuda para amarrar os sapatos	(0 pontos) Necessita de ajuda para vestir-se ou necessita ser completamente vestido
Ir ao banheiro Pontos:___	(1 ponto) Dirigi-se ao banheiro, entra e sai do mesmo, arruma suas próprias roupas, limpa a área genital sem ajuda	(0 pontos) Necessita de ajuda para ir ao banheiro, limpar-se ou usa urinol ou comadre
Transferência Pontos:___	(1 ponto) Senta-se/deita-se e levanta-se da cama ou cadeira sem ajuda. Equipamentos mecânicos são aceitáveis	(0 pontos) Necessita de ajuda para sentar-se/deitar-se e levantar-se da cama ou cadeira
Continência Pontos:___	(1 ponto) Tem completo controle sobre suas eliminações (urinar e evacuar)	(0 pontos) É parcial ou totalmente incontinente do intestino ou bexiga
Alimentação Pontos:___	(1 ponto) Leva a comida do prato à boca sem ajuda. Preparação da comida pode ser feita por outra pessoa	(0 pontos) Necessita de ajuda parcial ou total com a alimentação ou requer alimentação parenteral

Total de pontos _____	6 – Independência	4–Dependência moderada	2 ou menos– Muito dependente
--------------------------	-------------------	------------------------	------------------------------

ANEXO I. ESCALA DE LAWTON

Atividade		Avaliação	
1	O(a) Sr(a) consegue usar o telefone?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
2	O(a) Sr(a) consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
3	O(a) Sr(a) consegue fazer compras?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
4	O(a) Sr(a) consegue preparar suas próprias refeições?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
5	O(a) Sr(a) consegue arrumar a casa?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
6	O(a) Sr(a) consegue fazer trabalhos manuais domésticos, como pequenos reparos?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
7	O(a) Sr(a) consegue lavar e passar sua roupa?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
8	O(a) Sr(a) consegue tomar seus remédios na dose e horários corretos?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
9	O(a) Sr(a) consegue cuidar de suas finanças?	Sem ajuda	3
		Com ajuda parcial	2
		Não consegue	1
Total		pontos	

As questões de 4 a 7 podem ter variações conforme o sexo, podendo ser adaptadas como subir escadas ou cuidar do jardim.

Score tem significado apenas para o paciente individual, serve como base para comparação evolutiva.

Pontuação:

9 – totalmente dependente;

10 a 15 – dependência grave;

16 a 20 – dependência moderada;

21 a 25 – dependência leve;

26 a 27 – independência.