

Éverton Duarte

Associação entre volume cerebral e medidas de
inteligência em adultos saudáveis: um estudo por
ressonância magnética estrutural e volumetria baseada em
voxel

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Programa de Psiquiatria

Orientadora: Prof(a) Dra. Tânia Corrêa de Toledo Ferraz Alves

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Duarte, Éverton

Associação entre volume cerebral e medidas de inteligência em adultos saudáveis : um estudo por ressonância magnética estrutural e volumetria baseada em voxel / Éverton Duarte. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientadora: Tânia Corrêa de Toledo Ferraz Alves.

Descritores: 1.Inteligência 2.Testes de inteligência 3.Imagem por ressonância magnética 4.Inteligência cristalizada 5.Inteligência fluida 6.Substância cinzenta

USP/FM/DBD-269/11

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente á Deus, por ter me dado forças e iluminado meus passos, durante todos esses anos e na realização deste projeto de pesquisa.

Agradecer também meus familiares em especial a Marilete Terezinha Souza Duarte, a quem tudo devo, que sempre me incentivou e nunca mediu esforços para o meu aprendizado.

À profa. Dra. Tânia Corrêa de Toledo Ferraz Alves, orientadora desta dissertação, por acreditar no tema da pesquisa, pelo profissionalismo, conhecimento teórico e científico, disponibilidade, atenção, dedicação e paciência nas correções e na orientação deste trabalho.

Aos Profs. Dr. Geraldo Busatto Filho; Dr. Cássio Bottino; Dra. Maristela Spanghero pela disponibilização dos dados de seus projetos.

À Paula Squarzoni, grande amiga e colega que desde o início do projeto esteve me auxiliando em todos os momentos que foram inúmeros, desde organização de banco de dados, processamento das imagens, construção de mapas, formatação do trabalho, enfim não tenho como descrever.

À amiga e colega Maria Inês Falcão do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo grande auxílio na revisão e correção do texto da dissertação e ajuda na elaboração de aulas.

À Camila Luisi Rodrigues, amiga e companheira de aulas e do “stress” para finalizar o projeto e pensando sempre no prazo para entrega.

Aos profissionais do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e motivação ao longo desta pesquisa, em especial a Dra. Cristiana Castanho de Almeida Rocca, que esteve presente na banca de qualificação e sempre contribuiu de maneira mais próxima na pesquisa.

Ao Dr. Daniel Fuentes, grande profissional que me incentivou a realizar a pesquisa, com dicas e supervisões, além da disponibilidade dos dados de sua pesquisa, e quem me apresentou para a minha orientadora.

As secretárias do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Cleide e Luana, pelo apoio constante.

As secretárias da pós-graduação Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pelas orientações em relação aos assuntos burocráticos da pesquisa.

Aos colegas do LIM-21, Luciana Cristina Santos, Dra. Jaqueline Tamashiro, Dr. Fábio L. S. Duran e Leda O. Lopes, por toda ajuda.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
pelo auxílio financeiro desta pesquisa.

A minha namorada Milene C. Magalhães pela compreensão e amor em todos
os momentos.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização
deste projeto.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena, 2ª Ed. São Paulo. Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVO	23
3. HIPOTHESES	24
4. METODOLOGIA - DESENHO EXPERIMENTAL.....	25
4.1. Aspectos éticos	25
4.2. Desenho experimental	26
4.3. Amostra.....	26
4.3.1. Critérios de Inclusão	27
4.3.2. Critérios de exclusão	27
4.4. Avaliações – Entrevistas e Testes.....	28
4.4.1. Avaliação cognitiva	28
4.5. Exame de RM – Aquisição das imagens.....	30
4.6. Processamento das imagens digitais	33
4.6.1. Análise quantitativa das imagens de RM.....	34
4.6.2. Análise Estatística.....	35
5. RESULTADOS.....	37
5.1. Dados clínicos e demográficos da amostra total (n= 258).....	37
5.2. Análise quantitativa: volumetria baseada em voxel.....	38

5.2.1. Correlações lineares entre variáveis demográficas e volumetria baseada em voxel em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).	38
5.2.1.1. Correlações lineares negativas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).	38
5.2.1.2. Correlações lineares positivas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).	39
5.2.2. Correlações lineares entre medidas de QI estimado, inteligência cristalizada, inteligência fluida e distribuição de SC em adultos jovens saudáveis (18-59 anos).....	40
5.2.2.1. Correlações lineares negativas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).	40
5.2.2.2. Correlações lineares negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).....	40
5.2.2.3. Correlações lineares negativas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).....	42
5.2.2.4. Correlações lineares positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).	42
5.2.2.5. Correlações lineares positivas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).....	42
5.2.2.6. Correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos). ..	43

5.2.3. Correlações lineares entre variáveis demográficas e volumetria baseada em voxel em idosos saudáveis (60 - 87 anos).	43
5.2.3.1. Correlações lineares negativas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).....	43
5.2.3.2. Correlações lineares positivas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).....	44
5.2.4. Correlações lineares entre medidas de QI estimado, inteligência cristalizada, inteligência fluida e distribuição de SC em idosos saudáveis (60-87 anos).....	45
5.2.4.1. Correlações lineares negativas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).....	45
5.2.4.2. Correlações lineares negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).....	45
5.2.4.3. Correlações lineares negativas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).....	46
5.2.5 Correlações lineares entre medidas de QI estimado, inteligência cristalizada, inteligência fluida e distribuição de SC em idosos saudáveis (60-87 anos).	46
5.2.5.1 Correlações lineares positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 -87 anos).....	46
5.2.5.2 Correlações lineares positivas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).....	48

5.2.5.3	Correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).....	48
6.	DISCUSSÃO	51
7.	CONCLUSÃO	57
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

LISTA DE SIGLAS

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CAPPEEQ - Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

CAMDEX - *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*

CAMCOG - *Cambridge Cognitive Examination*

CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

CES-D - Escala de Rastreamento de Sintomas Depressivos

DA- Doença de Alzheimer

DARTEL - *Diffeomorphic Anatomical Registration Using Exponentiated Lie Algebra*

DVMI - Demência Vascular Multi-infartos

DSM-IV - 4ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana

FOV - *Field of View*

FWE - *Family Wise Error* (correção para comparações múltiplas)

INRAD - Instituto de Radiologia do HC-FMUSP

INCOR - Instituto do Coração do HC-FMUSP

MNI - *Montreal Neurologic Institute*

MM - Milímetro

QI - Quociente de Inteligência

QIV - Quociente de Inteligência Verbal

QIE - Quociente de Inteligência Executivo

QIT - Quociente de Inteligência Total

RM - Ressonância Magnética

ROI - Regiões de Interesse (*regions of interest*)

SB - Substância Branca Cerebral

SC - Substância Cinzenta Cerebral

SNC - Sistema Nervoso Central

SCAN I - *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*

SCID I - Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo-I do DSM-IV

SPGR - *Spoiled Gradient Recalled Acquisition*

SPM - *Statistical Parametric Mapping (Wellcome Department of Cognitive Neurology,UK)*

SVC- *Small Volume Correction*

T - Tesla

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TE - *Time Echo*

TR - *Time Relaxation*

VBM - Volumetria Baseada em Voxel (*Voxel Based Morphometry*)

VOXEL - *Volum Element ou Volume Cell*

WASI - *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*

WAIS-III - *Wechsler Adult Intelligence Scale*

WISC-III - *Wechsler Intelligence Scale for Children*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e demográficas da amostra.	37
Tabela 2: Correlações lineares negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta.	40
Tabela 3: Correlações lineares positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta.	46
Tabela 4: Correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta.....	48
Tabela 5: Correlações entre medidas de inteligência e idade e distribuição de substancia cinzenta em córtex cerebral em adultos e idosos	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Correlações lineares negativas entre idade e distribuição de substância cinzenta.....	39
Figura 2: Correlações lineares negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta.....	41
Figura 3: Correlações lineares negativas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis	44
Figura 4: Correlações lineares positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta.....	47
Figura 5: Correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta	49

RESUMO

Duarte, E. Associação entre volume cerebral e medidas de inteligência em adultos saudáveis: um estudo por ressonância magnética estrutural e volumetria baseada em voxel. **São Paulo. [Dissertação]. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2011.**

Introdução: As funções cognitivas sofrem influência da idade, tanto no seu desenvolvimento como no seu declínio. De forma geral, as medidas de inteligência se relacionam com o volume de substância cinzenta (SC) em áreas cerebrais específicas e sofrem influência com o processo de envelhecimento. Em crianças e adolescentes as áreas envolvidas são o córtex pré-frontal, enquanto nos idosos e adultos jovens os córtices frontais e temporais desempenham um papel importante. *Objetivo:* Identificar quais áreas cerebrais estão implicadas nas variações das medidas de inteligência em uma amostra representativa de adultos jovens e idosos saudáveis. As hipóteses principais são: 1) haverá uma associação indireta entre distribuição de SC e idade envolvendo áreas de córtex frontal e temporal; 2) em adultos, as medidas de QI estimado irão se mostrar estáveis em decorrência da estabilidade entre as funções de inteligência fluida e cristalizada; 3) em idosos, as medidas de QI estimado apresentarão correlação direta com a distribuição de SC envolvendo o córtex temporal e límbico; 4) em idosos, as medidas de inteligência fluida apresentarão correlação direta com a distribuição de SC em córtices frontal e pré-frontal; 5) em idosos, as medidas de inteligência cristalizada não apresentarão correlações significativas com a distribuição de SC. *Metodologia:* Os exames de imagens cerebrais foram obtidos a partir de uma amostra

representativa com ampla faixa etária. Foi investigada uma amostra de 258 sujeitos entre 18 e 75 anos que preencheram os critérios de inclusão/exclusão, e para os quais é possível estimar o QI através de subtestes do WASI. Os resultados estatísticos de cada análise foram realizados utilizando a volumetria baseada em voxel sob a forma de mapas paramétricos estatísticos e a relação dos resultados foram somente os que sobreviveram a correção para comparações múltiplas. Todos os resultados foram corrigidos através das variáveis de confusão (protocolo, aparelho de ressonância magnética e volume cerebral). *Resultados:* Identificamos correlações entre QI estimado e de inteligência fluida em regiões temporais mediais e límbicas bilaterais, na população idosa. Na população adulta também identificamos correlações entre inteligência cristalizada envolvendo regiões frontais e pré-frontais direita. Observamos também que houve perda de SC na população adulta envolvendo as regiões pré-frontais e frontais à esquerda. *Conclusão:* As medidas de inteligência cristalizada e fluida apresentaram correlação direta com o volume cerebral total, e especificamente em córtices frontais, pré-frontais bilaterais, e em regiões temporais e límbicas.

Descritores: Inteligência, Testes de inteligência, Imagem por ressonância magnética, Inteligência cristalizada, Inteligência fluida, Substância cinzenta

ABSTRACT

Duarte, E. Association between brain volume and intelligence measures in healthy adults: a structural magnetic resonance study and voxel-based volumetry. **São Paulo. [Dissertation] Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2011.**

Introduction: The cognitive functions could be influenced by age, both during the development as well as during the decline. Measures of intelligence in general are related to the volume of gray matter (GM) in specific brain areas, and also are under influence of aging process. In children and adolescents the brain areas involved is mainly the prefrontal cortex, while in the elderly other areas, such as the frontal and temporal cortices play an important role. *Objective:* To identify which brain areas are involved in variations in intelligence measures in a representative sample of large age span, from young adults to healthy elderly. The main hypotheses are: 1) there would be an indirect association between age distribution of GM and surrounding areas of the frontal and temporal cortex, 2) in adults, estimated IQ measures would prove to be stable secondarily to adaptation between fluid intelligence and crystallized functions, 3) in the elderly, measures of IQ estimated would present direct correlation with the distribution of GM involving the temporal cortex and limbic, 4) in the elderly, measures of fluid intelligence would show a direct correlation with the distribution of GM and pre frontal cortices, 5) in the elderly, measures of crystallized intelligence would not present significant correlations with the distribution of GM. *Methods:* Brain images scans were obtained from a representative sample with large age span. We investigated a sample of 258 subjects between 18 and 75 who met the

criteria for inclusion / exclusion, and for which it is possible to estimate the IQ subtests by the WASI. Correlation statistical analyses were performed using voxel-based methodology with Statistical Parametric Map Software, and reported only if survived multiple comparison correction. All results were corrected for confounding variables (protocol, MRI scan and total brain volume).

Results: We identified correlations between IQ and estimated fluid intelligence in medial temporal and limbic regions bilateral in the elderly. In the adult population we also identified correlations between crystallized intelligence involving the frontal and prefrontal right. We also observed that there was loss of GM in adults involving the left prefrontal regions and frontal. *Conclusion:* Measures of fluid and crystallized intelligence showed direct correlation with the total brain volume, and specifically in the frontal cortex, bilateral prefrontal, and temporal and limbic regions.

Descriptors: Intelligence, Intelligence tests, magnetic resonance imaging, crystallized intelligence, fluid intelligence, gray matter

1. INTRODUÇÃO

A inteligência é definida como uma entidade multifatorial e envolve diversas funções, entre elas linguagem, pensamento, memória, raciocínio, consciência, capacidade para aprendizagem, bem como integração de várias modalidades sensoriais (Sabbatini, 2001). Entretanto, essas diversas funções cognitivas sofrem influência da idade, tanto no seu desenvolvimento como no seu declínio (Cunha, 2000).

Assim, vários estudos procuraram correlacionar medidas de inteligência, idade e estruturas cerebrais (Thatcher, 2007; Schumann, 2007). Witelson e cols (2006) investigaram as bases neurais da inteligência, através da habilidade verbal geral, em relação ao volume cerebral de cada hemisfério, em homens e mulheres através de estudo *post mortem*. Os autores verificaram que, nas mulheres, as medidas de inteligência se correlacionaram com a habilidade visuo-espacial; já em homens, essa habilidade foi correlacionada apenas com a idade. Além disso, os autores descrevem que a perda de volume cerebral foi distinta entre os gêneros, sendo que o volume cerebral diminuiu minimamente com a idade nas mulheres. Entretanto, as bases neurais da inteligência ainda precisam ser mais bem clarificadas na nossa população. Com o advento das técnicas de neuroimagem, foi possível correlacionar “*in vivo*” os estudos neurobiológicos com as habilidades intelectuais. Estudos utilizando ressonância magnética (RM) estrutural e volumes de substância cinzenta (SC) e branca (SB) têm correlacionado medidas cerebrais e inteligência geral (Toga, 2005; Gong, 2005; Narr, 2007) particularmente envolvendo medidas de volume de SC no córtex frontal e inteligência geral (Gong, 2005). As relações entre

inteligência e mudanças nas características regionais de tecidos cerebrais parecem sofrer influência da maturação cerebral através do desenvolvimento e degeneração (Narr, 2007).

A inteligência costuma ser definida de diversas formas; isto se deve ao fato de que cada autor apresenta a sua definição, como parte de seus modelos teóricos. Lewis Madison Terman a define como sendo uma “habilidade individual de pensar de modo abstrato. É a tendência de tomar e manter uma direção definida, capacidade de fazer adaptações com propósito de alcançar uma finalidade desejada, e poder de autocrítica” (Terman, 1916). Já David Wechsler, criador das escalas de inteligência utilizadas mundialmente, descreve a inteligência “como uma capacidade global ou conjunta do indivíduo de agir com propósito, pensar racionalmente, e lidar efetivamente com o ambiente” (Wechsler, 1939).

Para Dalgarrondo, a inteligência refere-se à capacidade de identificar e resolver problemas novos, de reconhecer adequadamente as situações vivenciais cambiantes e encontrar soluções, as mais satisfatórias possíveis para si e para o ambiente, respondendo às exigências da adaptação biológica e sociocultural (Dalgarrondo, 2000).

Partindo desse pressuposto, podemos dizer que a inteligência não é uma habilidade única, mas um composto de várias funções cognitivas, que tendem aumentar com o amadurecimento, portanto variável (Anastasi, 2000).

Quando se refere particularmente à questão da inteligência existe um modelo dicotômico da capacidade intelectual, que a caracteriza como inteligência fluida e cristalizada (Toga, 2005). A inteligência fluida estaria relacionada a componentes não-verbais, pouco dependentes de conhecimentos previamente

adquiridos e da influência de aspectos culturais (Gong, 2005), envolvendo as operações utilizadas frente a uma situação nova e que não podem ser realizadas automaticamente (Schelini, 2006). Já a inteligência cristalizada estaria relacionada a conhecimentos adquiridos de uma determinada cultura (Gray, 2004), incluindo capacidade de raciocínio adquirida, desenvolvida a partir de experiências culturais e de aprendizagem, e em componentes verbais (Primi, 2003). A inteligência cristalizada é avaliada em atividades na qual o julgamento se cristaliza em material cultural como nas provas de vocabulário, aritmética e fluência verbal, atingindo o desenvolvimento máximo em torno dos 18 a 20 anos e mantém-se estável até a idade avançada (Toga, 2005). Já a inteligência fluida se analisa em testes baseados em séries, de execuções, raciocínio e de velocidade de processamento, atingindo o seu pico de desenvolvimento por volta de 14 a 15 anos; a partir desta idade, sofre um declínio com o processo de envelhecimento (Cunha, 2000; Toga, 2005).

Portanto, vemos que durante o envelhecimento as funções cognitivas usualmente sofrem um declínio (Parente, 2002). É freqüente o paciente idoso apresentar dificuldades nos processos de aprendizagem e de memorização, que provavelmente se relacionam com as alterações químicas, neurológicas e circulatórias que afetam a função cerebral (Garcia, 2006). Entretanto, com relação à inteligência, não se pode afirmar sobre um declínio acentuado no envelhecimento normal; o que se observa com maior freqüência é a presença de fadiga mental, desinteresse, diminuição da atenção e concentração (Pereira, 2004).

Com a soma dessas habilidades através de baterias de testes, calcula-se o quociente de inteligência (QI), que é utilizado para dimensionar a inteligência humana em relação com a faixa etária a que o sujeito pertence.

O quociente de inteligência (QI) é uma das formas de medir as capacidades inatas do indivíduo (Reis, 2006). O QI pode ser avaliado pela utilização de baterias de testes psicométricos, como as escalas de inteligência de Wechsler (Cunha, 2000). Essas escalas de avaliação são constituídas por diferentes subtestes voltados à análise dos processos cognitivos, tais como nível geral de informação, pensamento lógico e abstrato, habilidades verbais e aritméticas, capacidades visuo-espaciais e visoconstrucionais, atenção, memória e destreza psicomotora (Adad, 2000). A WAIS-III – *Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition* (Wechsler, 2004) é um instrumento indicado para indivíduos de 16 até 89 anos, composto por 14 subtestes (sete verbais e sete de execução), que definem o QI Verbal (QIV), QI de Execução (QIE), QI Total (QIT), e quatro índices fatoriais. O teste avalia, além do QI, as funções cognitivas específicas em cada subteste. Dos subtestes, os mais utilizados são o Vocabulário, Códigos, Semelhanças, Cubos, Dígitos e Busca de Símbolos (Azambuja, 2007). A aplicação clínica da escala WAIS-III pode auxiliar na distinção entre processos de envelhecimento normal e patológico (Argimon, 2000; Howieson, 2006). A estabilidade temporal do QI, entre um teste e reteste, é mais fidedigna se o intervalo entre ambos não for muito longo, e quanto maior a idade do sujeito na época da realização da primeira testagem (Cunha, 2000; Toga, 2005).

Os testes que permitem medir QIV e QIE têm evoluções muito diferentes com a idade. O QIV permanece estável desde a juventude até cerca dos 80 anos

porque está relacionado aos conhecimentos adquiridos no período de alfabetização; portanto resiste à idade. Já o QIE tem um declínio que se inicia por volta dos 45 anos e se acentua em torno dos 70 anos e estes déficits são visíveis na maioria dos subtestes não-verbais, pois estão relacionados a conhecimentos novos; portanto, declinam com a idade (Bottino, 1997; Lee, 2005). Banhato & Nascimento (2007) avaliaram 346 idosos saudáveis com entrevistas, visitas a domicílio e aplicação de testes, separando-os em grupos por faixa etária, incluindo gênero e nível de educação. Além de alguns subtestes da escala WAIS-III (raciocínio matricial, procurar símbolos, cubos e dígitos), as autoras utilizaram como instrumentos de rastreio o Mini-Exame de Estado Mental (MMSE), e para avaliar as funções executivas, foram utilizados os testes: desenho do relógio, fluência verbal e uma escala de rastreamento de sintomas depressivos (CES-D). Com relação ao gênero, a população masculina apresentou melhor desempenho; na comparação idade, observaram-se déficits significativos nas funções executivas; na variável escolaridade, a velocidade de processamento também se mostrou alterada. Entretanto, as autoras não avaliaram o desempenho intelectual geral, incluindo medidas de inteligência fluida e cristalizada, as quais poderiam estar diferentemente influenciadas pelo processo de envelhecimento, bem como não incluíram avaliações de neuroimagem com a finalidade de excluir sujeitos com presença de lesões silenciosas de SNC associadas ao prejuízo cognitivo.

Com o advento das técnicas de neuroimagem, foi possível realizar a produção de novos conhecimentos através de instrumentos como a ressonância magnética, interpretando e integrando os achados sob a luz das neurociências.

Estudos de neuroimagem funcional têm demonstrado correlações significativas entre função cerebral regional e desempenho em testes cognitivos, explorado em diversos estudos em amostras de sujeitos com patologias neuropsiquiátricas (Yudofsky, 2006), bem como em sujeitos saudáveis (Gray, 2003; Haier, 2004). Entretanto, estudos funcionais devem ser interpretados levando em conta os estímulos específicos demandados nas tarefas neuropsicológicas durante o protocolo de aquisição. Com a finalidade de estender o conhecimento sobre as alterações cerebrais associadas a medidas de inteligência, estudos com RM estrutural permitem a investigação dos correlatos cerebrais estruturais, não influenciados pela variabilidade das tarefas ou testagem neuropsicológica. Assim, as informações sobre SC e SB cerebrais e sua distribuição regional associada a medidas de inteligência podem fornecer dados importantes sobre as áreas cerebrais específicas associadas à inteligência.

Em amostras de crianças, Wilke e cols (2003) demonstraram uma associação entre volume de SC no cíngulo anterior e desempenho em testes de quociente de inteligência (QI) medidos pelo *Wechsler Intelligence Scale for Children - III Edition* (WISC-III). Shaw e cols (2006) investigaram 307 crianças de cinco a 19 anos, comparando resultados de QI pelo WISC-III com dados de neuroimagem e concluíram que o nível de inteligência foi associado com a trajetória do desenvolvimento cortical, primeiramente nas regiões frontais, indicando que a expressão neuroanatômica da inteligência nas crianças é dinâmica (Shaw, 2006).

Já Haier e cols (2004) observaram a presença de correlações entre medidas de QI e córtex frontal medial em sujeitos adultos jovens, e de córtex frontal

dorsolateral em adultos mais velhos. Porém, neste último estudo, inferências sobre alterações das medidas de QI durante a vida são limitadas, devido às amostras serem modestas (Haier, 2004).

Diversos estudos sobre envelhecimento apontam para uma evolução diferente dos volumes de SB e de SC durante a vida. O volume da SC apresenta um declínio com o passar dos anos em regiões de córtex frontal e temporal (Allen, 2005; Benedetti, 2006). Já outras áreas, como regiões límbicas e paralímbicas, parecem apresentar algum grau de preservação com o envelhecimento (Grieve, 2005). O volume da SB tende a aumentar durante a vida adulta e atinge um pico entre os 40 e 50 anos de idade. A partir dos 60 anos, há uma perda significativa de SB, que supera o declínio de SC (Allen e cols, 2005; Benedetti, 2006; Guttman, 1998; Bartozokis, 2001). Entretanto, a maioria destes estudos envolve amostras com espectro etário amplo (Allen, 2005; Benedetti, 2006; Grieve, 2005; Guttman, 1998; Bartozokis, 2001); contudo, ao incluir na mesma análise crianças e idosos, diminuem-se a transposição dos achados especificamente para a população idosa e, portanto, a possibilidade de avaliação conclusiva sobre as mudanças que ocorrem na terceira idade.

A utilidade do conhecimento das alterações cerebrais que ocorrem com o envelhecimento pode ser evidenciada pela relação da memória e de funções executivas com a integridade hipocampal e com a função do lobo frontal, respectivamente (Mungas, 2005). É possível afirmar que o volume do hipocampo é um determinante primário da perda de memória, enquanto diversos componentes cerebrais influenciam a função executiva (Mungas, 2005). Estudos de neuroimagem estrutural e funcional em indivíduos sem demência mostraram que o volume de áreas temporais e, particularmente, o

hipocampo, é associado com o desenvolvimento de demência (Hensel, 2005). Essas informações são clinicamente importantes para o diagnóstico precoce de indivíduos com predisposição para a doença de Alzheimer (DA) e para a demência vascular multi-infarto (DVMI). Com o diagnóstico precoce e a identificação dos sujeitos de risco, é possível desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas que diminuam a evolução, tanto da DA, quanto da DVMI, de forma a evitar a evolução para uma perda neuronal irreversível.

Em estudos envolvendo idosos, Lee e cols (2005) investigaram o declínio intelectual em idosos saudáveis e a volumetria cerebral em 30 pacientes saudáveis com mais de 50 anos de idade e concluíram que o cerebelo direito foi significativamente correlacionado com resultados em subtestes de execução nas escalas de inteligência, enquanto que os lobos frontais não foram envolvidos. Com estes estudos, é sugestivo que o cerebelo está intimamente ligado às mudanças nas capacidades intelectuais na idade avançada. Já Gong e cols (2005) investigaram 55 sujeitos entre 20 e 80 anos através de medidas de inteligência pelo WAIS-III e uso do *Voxel-based Morphometry* (VBM) e observaram a presença de correlação positiva entre SC no córtex pré-frontal medial e medidas de inteligência fluida. Entretanto, os autores de ambos os estudos (Gong, 2005; Lee, 2005) investigaram um número pequeno de participantes.

Colom e cols (2006) investigaram a relação entre o fator geral de inteligência (fator G) e a distribuição cerebral de SC através de ressonância magnética estrutural e morfometria baseada em voxel. O fator G foi descrito primeiramente por Spearman em 1904, afirmando que todas as habilidades humanas têm um fator comum em geral, aquelas que são necessárias para a

sobrevivência humana e que são utilizadas em todas as tarefas cognitivas; estas foram inicialmente correlacionadas apenas com o córtex frontal (Gong, 2005; Lee, 2005). Nesse estudo foram investigados 48 sujeitos saudáveis com idade entre 18 e 84 anos, e a medida de inteligência utilizada foi a escala de inteligência WAIS-III. Os autores observaram que a medida calculada do fator G teve correlação positiva com a distribuição de SC envolvendo diversas áreas cerebrais, incluindo córtices frontal, temporal, parietal e occipital (Colom, 2006). Em um recente estudo, Haier e cols (2010) identificaram a correlação de testes cognitivos utilizados na orientação vocacional e a distribuição de substância cinzenta em 40 indivíduos com idade entre 18 e 35 anos. Eles descreveram que existem fortes correlações positivas das habilidades individuais com o volume de SC envolvendo regiões cerebrais distintas, de acordo com a habilidade ou teste investigado. A velocidade de pensamento foi associada à distribuição de SC envolvendo córtices frontal e temporal, além da porção posterior do giro do cíngulo. Já habilidades numéricas foram associadas à distribuição de SC envolvendo giro do cíngulo e córtex occipital. Habilidades visuo-espaciais foram relacionadas à distribuição de SC no giro frontal médio. Finalmente, a habilidade mnéstica foi associada à distribuição de SC envolvendo regiões do cúneus, giro do cíngulo, córtices temporal, occipital e frontal, e tálamo (Haier, 2010).

De forma geral, as medidas de QI foram correlacionadas com o volume de SC e SB no cérebro dos indivíduos em áreas específicas, dependendo da faixa etária (Shaw, 2006; Reiss, 1996). Idosos apresentam correlações positivas entre medidas de SC e escores do QI nas áreas frontais e temporais (Lee, 2005), enquanto que, em adultos jovens, as correlações se deram nas áreas

temporais e límbicas (Haier, 2005); em crianças e adolescentes, foram observadas correlações com o volume total do cérebro e, em particular, com o volume do córtex pré-frontal (Reiss,1996). Entretanto, a grande maioria dos estudos envolve amostras pequenas de crianças e adolescentes (Shaw, 2006; Reiss,1996; Haier, 2005; Frangou, 2004), e raramente relacionam perda das medidas do QI com achados de neuroimagem na população geral, incluindo idosos (Lee, 2005).

Através de avaliações por correlação entre as medidas de inteligência e áreas cerebrais específicas, é possível avaliar as alterações de SC associadas ao desenvolvimento (em crianças) ou degeneração (em idosos), mas, para tanto, são necessários estudos com amostras representativas. Entretanto, nenhum estudo até o momento avaliou de forma automatizada a presença de correlações entre medidas de inteligência e alterações regionais de volumetria cerebral utilizando amostra representativa de adultos jovens e idosos sem demência.

2. OBJETIVO

Geral:

O objetivo geral do projeto tem como meta investigar, usando métodos de análise de imagem cerebral voxel-a-voxel, a relação entre medidas de inteligência fluida e cristalizada e volume cerebral regional, numa amostra representativa de sujeitos com ampla faixa etária da comunidade.

Específico:

Investigar a relação entre medidas de QI estimado e presença de alterações da distribuição regional de SC em uma amostra de sujeitos com ampla faixa etária.

3. HIPOTESES

As hipóteses do presente projeto foram investigar se:

- 1) Haverá uma associação indireta entre distribuição de SC e idade envolvendo áreas de córtex frontal e temporal;
- 2) Em adultos, as medidas de QI estimado irão se mostrar estáveis em decorrência da estabilidade entre as funções de inteligência fluida e cristalizada;
- 3) Em idosos, as medidas de QI estimado apresentarão correlação direta com a distribuição de SC envolvendo o córtex temporal e límbico;
- 4) Em idosos, as medidas de inteligência fluida apresentarão correlação direta com a distribuição de SC em córtices frontal e pré-frontal;
- 5) Em idosos, as medidas de inteligência cristalizada não apresentarão correlações significativas com a distribuição de SC.

4. METODOLOGIA - DESENHO EXPERIMENTAL

4.1. Aspectos éticos

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPESQ) (Protocolo-0208/09). Todos os sujeitos foram voluntários e assinaram Termo de Consentimento Livre Esclarecido para aquisição das imagens cerebrais nos projetos de pesquisa:

- “Estudo de Casos Incidentes (primeiro contato com serviços de saúde) de Psicoses Funcionais no Brasil” (Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho - protocolo 985/00);
- “Alterações cerebrais associadas a fatores de risco cardiovascular: um estudo de base populacional usando morfometria *voxel-a-voxel* por ressonância magnética” (Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho & Profa. Dra. Tânia C. T. Ferraz Alves – protocolo 450/05);
- “Déficits cognitivos e alterações estruturais em exame de ressonância magnética: importância para o desfecho da depressão em idosos” (Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino – protocolo 1147/05) e;
- “Jogo patológico: análise por neuroimagem, neuropsicológica e de personalidade” (Prof. Dr. Daniel Fuentes – protocolo 711/99).

Os sujeitos receberam, por escrito, informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos dos estudos. Após esclarecimento de todas as dúvidas foi solicitada a assinatura de termo de consentimento informado. As informações foram confidenciais, e serão protegidas as identidades dos sujeitos nas

publicações que decorrerem do estudo. Será garantido o acesso às informações individuais e os sujeitos assegurados da possibilidade de interrupção de participação a qualquer momento, se assim o desejarem.

4.2. Desenho experimental

Este é um estudo controlado, de corte transversal, que usou o método de VBM para investigar a correlação entre o volume cerebral regional de SC, investigada pela RM estrutural, em indivíduos adultos e idosos e medidas de inteligência através do QI estimado.

4.3. Amostra

Para o presente estudo foi constituída por uma amostra de conveniência composta por 258 sujeitos saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 75 anos, sem alterações neuropsiquiátricas.

Foram aproveitados, para o presente projeto, os dados clínicos e de RM de adultos e idosos obtidos nos seguintes projetos: “Estudo de Casos Incidentes (primeiro contato com serviços de saúde) de Psicoses Funcionais no Brasil” (n=83), “Alterações cerebrais associadas a fatores de risco cardiovascular: um estudo de base populacional usando morfometria *voxel-a-voxel* por ressonância magnética” (n=172), “Déficits cognitivos e alterações estruturais em exame de ressonância magnética: importância para o desfecho da depressão em idosos” (n=22), “Jogo patológico: análise por neuroimagem, neuropsicológica e de personalidade” (n=30), incluindo os seguintes procedimentos:

4.3.1. Critérios de Inclusão

Sujeitos entre 18 anos e 75 anos de idade:

- (a) Alfabetizados;
- (b) Concordem com TCLE;
- (c) Sem alterações neuropsiquiátricas atuais ou prévias;
- (d) Medidas de QI estimado pelo WASI (subtestes Vocabulário e Matriz de Raciocínio);
- (e) Exame de RM estrutural realizado com 124 cortes.

4.3.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão do nosso estudo são:

- (a) Presença de quadro demencial primário e comprometimento cognitivo leve (CCL) de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV;
- (b) Presença de próteses de metal, marcapasso ou clip vascular; história de claustrofobia;
- (c) Seqüela de doença cerebrovascular ou AVC assintomático (detectado a partir de avaliação neurológica e inspeção visual dos exames de RM estrutural);
- (d) Presença de outras doenças que acometam o SNC, tais como tumor, hidrocefalia, esclerose múltipla, traumatismo crânio encefálico ou epilepsia;
- (e) Histórico de transtornos psiquiátricos maiores, incluindo transtornos psicóticos, transtornos depressivos recorrentes, transtorno bipolar de humor, dependência de álcool e/ou outras substâncias que não nicotina

e transtorno obsessivo compulsivo (a presença de fobia específica não foi critério de exclusão);

- (f) Presença de outras condições médicas gerais, incluindo hipotireoidismo, doença hepática e insuficiência cardíaca grave (classe funcional III ou IV da NYHA), Cushing, neoplasias (exceto câncer de pele não-melanoma), insuficiência renal.

4.4. Avaliações – Entrevistas e Testes

4.4.1. Avaliação cognitiva

(a) A exclusão de transtornos neuropsiquiátricos do eixo I do DSM-IV atuais ou prévios foi realizada através da Entrevista clínica psiquiátrica “SCAN – *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*”– Parte I (Wing, 1990) aplicada por entrevistador treinado no projeto: “Jogo patológico: análise por neuroimagem, neuropsicológica e de personalidade”; e da SCID-I – Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo-I do DSM-IV (First, 1996) dos projetos: “Estudo de Casos incidentes de Psicoses Funcionais no Brasil” e “Alterações cerebrais associadas a fatores de risco cardiovascular: um estudo de base populacional usando morfometria *voxel-a-voxel* por ressonância magnética”.

(b) A exclusão de diagnóstico de demência nos sujeitos idosos foi realizada com a entrevista validada transculturalmente desenvolvida pelo 10/66 *Dementia Research* (projeto: “Alterações cerebrais associadas a fatores de risco cardiovascular: um estudo de base populacional usando morfometria *voxel-a-voxel* por ressonância magnética”) e pelo teste neuropsicológico “CAMCOG – *Cambridge Cognitive Examination*” (Roth, 1986), parte integrante

da entrevista estruturada “CAMDEX – *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*” (Roth, 1998), no projeto: “Déficits cognitivos e alterações estruturais em exame de ressonância magnética: importância para o desfecho da depressão em idosos”.

(c) A análise do QI estimado foi efetuada utilizando-se a escala abreviada de inteligência Wechsler (WASI) com os subtestes Vocabulário e Matriz de Raciocínio, para avaliar o estoque semântico e o raciocínio lógico não-verbal, respectivamente. O WASI (Wechsler, 1999) é composto por quatro subtestes: Vocabulário, Semelhanças (ambos da Escala Verbal), Matriz de Raciocínio e Cubos (da Escala de Execução), e servem para se obter o QI dos indivíduos, encontrado através dos resultados obtidos nas Escalas Verbal e de Execução. Os subtestes Vocabulário e Matriz de Raciocínio podem ser aplicados para se obter o QI estimado, e têm sido utilizados por necessitar de menos tempo de aplicação (15 minutos), além de fornecer características psicométricas nas quais se pode quantificar o desempenho do indivíduo em situações menos estruturadas. Esses dois subtestes são considerados as melhores medidas de capacidade intelectual geral, porque juntos avaliam tanto a inteligência fluida como a cristalizada. O subteste Semelhanças tem como objetivo investigar o raciocínio lógico para conceitos verbais; já o subteste Cubos investiga a capacidade de análise e síntese, bem como a coordenação visomotora espacial.

(d) Foram mensurados os anos de escolaridade de cada sujeito, a classe social (ABA) (PUC-RIO, 2004; ABEP, 2008), a lateralidade cerebral de Edimburg (Oldfield, 1971) e a presença de comorbidades clínicas. Também foram anotadas informações sobre uso de medicação atual e prévia de cada sujeito.

(e) Os sujeitos com CCL do estudo “Alterações cerebrais associadas a fatores de risco cardiovascular: um estudo de base populacional usando morfometria *voxel-a-voxel* por ressonância magnética” foram identificados através da avaliação cognitiva realizada pela equipe epidemiológica. Essa avaliação cognitiva incluiu medidas do sujeito e informações dos familiares. Sujeitos com desempenho abaixo de 1,5 desvio padrão da média do grupo com mesma faixa etária foram excluídos deste estudo. No caso do estudo “Déficits cognitivos e alterações estruturais em exame de ressonância magnética: importância para o desfecho da depressão em idosos”, os sujeitos que preencheram os critérios para CCL também foram excluídos do presente estudo.

4.5. Exame de RM – Aquisição das imagens

Os dados de RM estrutural foram adquiridos no Setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia (InRad) e no Setor de Ressonância Magnética do Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP, usando aparelho GE sigma 1,5T.

O protocolo de aquisição de imagem de cada estudo será descrito a seguir:

- 1) Do “Estudo de Casos Incidentes (primeiro contato com serviços de saúde) de Psicoses Funcionais no Brasil”, foram adquiridos em dois *scanners* (1) no InRad e (2) no InCor, e consiste numa seqüência de imagens em eco gradiente 3D (*Spoiled Gradient Recalled Acquisition – SPGR*) volume, com TE 5,2 ms, TR 21,7 ms, ângulo 20 graus, campo de visão (FOV) 22 cm, espessura de corte 1,5 mm, tamanho da matriz 256 X 192 para obter 124 imagens englobando todo o cérebro; uma

seqüência axial T2 *fast spin echo* com 88 imagens; e uma seqüência de eco em duplo *spin* para obtenção de imagens no plano axial em T2 e em densidade de prótons com 120 imagens, com o intuito de detectar lesões neuro-radiológicas grosseiras (axial PD/T2).

- 2) Do estudo “Alterações cerebrais associadas a fatores de risco cardiovascular: um estudo de base populacional usando morfometria *voxel-a-voxel* por ressonância magnética”, as imagens foram adquiridas no InRad e consistem numa seqüência de imagens em eco gradiente 3D (*Spoiled Gradient Recalled Acquisition – SPGR*) volume, com TE 5,2 ms, TR 21,7 ms, ângulo 20 graus, campo de visão (FOV) 22 cm, espessura de corte 1,5 mm, número de medidas (NEX) de 01; tamanho da matriz 256 X 192 para obter 124 imagens englobando todo o cérebro; uma seqüência axial T2 *fast spin echo* com 88 imagens; e uma seqüência de eco em duplo *spin* para obtenção de imagens no plano axial em T2 e em densidade de prótons com 120 imagens, com o intuito de detectar lesões neuro-radiológicas grosseiras (axial PD/T2).
- 3) Do estudo “Déficits cognitivos e alterações estruturais em exame de ressonância magnética: importância para o desfecho da depressão em idosos”, adquirido no InCor, consiste em imagens obtidas através de séries axiais pesadas de imagens em eco gradiente 3D (*Spoiled Gradient Recalled Acquisition – SPGR*) volume, com TE 1,5 ms, TR 6,5 ms, ângulo 15 graus, campo de visão (FOV) 22 cm, espessura de corte 1,2 mm, número de medidas (NEX) de 01; tamanho da matriz 256 X 256 para obter 124 imagens englobando todo o cérebro; uma seqüência axial T2 *fast spin echo* com 88 imagens; e uma seqüência de eco em

duplo *spin* para obtenção de imagens no plano axial em T2 e em densidade de prótons com 120 imagens, com o intuito de detectar lesões neuro-radiológicas grosseiras (axial PD/T2).

- 4) E do estudo “Jogo patológico: análise por neuroimagem, neuropsicológica e de personalidade”, adquirido no InCor, as imagens e consistem numa seqüência de séries axiais pesadas em T1, pela técnica “*spin-echo*” e T2 pela técnica “*fast-spin-echo*” e pela técnica “FLAIR”, para estudo de possíveis alterações do parênquima encefálico, avaliação visual do sistema ventricular e do espaço subaracnóide; cortes coronais em T1, volume pela técnica “*gradient-echo*” (GRE), com 1,2 mm de espessura, sem intervalo, perpendicular ao plano do hipocampo (todo o encéfalo), com TE 5,2 ms, TR 21,7 ms, ângulo 20 graus, campo de visão (FOV) 22 cm, espessura de corte 1,5 mm, tamanho da matriz 256 X 192 para obter 124 imagens englobando todo o cérebro. A resolução espacial alcançada foi de 0,94 mm x 0,94 mm x 1,2 mm, com volume de *voxels* de 1,06 milímetros cúbicos e sem intervalo entre cortes. Foram adquiridos no total cerca de 140 cortes.

Como as imagens foram adquiridas em locais diferentes, Schaufelberger e cols (2007), realizaram um estudo em que foi verificada a confiabilidade dos volumes cerebrais regionais, obtidos nos dois aparelhos de ressonância magnética, o que nos permite a validade dos dados coletados. Para isto, seis voluntários normais da amostra principal do estudo “*Gray matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis*”, foram submetidos ao exame de ressonância magnética nos dois aparelhos no mesmo dia e com o mesmo protocolo de aquisição. As imagens foram processadas, normalizadas

espacialmente e segmentadas, utilizando o método VBM. Foram calculados os coeficientes de correlação intra classe nas medidas de substância cinzenta (SC) de cada região dos indivíduos nos lobos frontais, temporais e occipitais, nas estruturas mediais temporais (amígdala, hipocampo e giro parahipocampal), núcleos subcorticais (caudado, putamen e tálamo). A concentração de substância cinzenta foi estimada pela média do valor de intensidade de cada *voxel*, dentro de cada volume das ROI's, com confiabilidade estatística. Os autores verificaram os seguintes coeficientes intra classes para as seguintes regiões: frontais, temporais, occipitais e mediais temporais bilaterais com valores $> 0,90$; para os núcleos subcorticais, os valores para o hemisfério esquerdo e direito foram de 0,79; para o tálamo, foram de 0,83; para o núcleo caudado, os valores foram de 0,65 e 0,78, e para o putamen, os resultados obtidos foram 0,23 e 0,35. (Schaufelberger e cols, 2007).

4.6. Processamento das imagens digitais

As imagens de RM foram processadas e analisadas através do programa SPM8 [(*Statistical Parametric Mapping*), Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)] utilizando os parâmetros do protocolo de segmentação unificada.

Primeiramente, as imagens de RM foram segmentadas (SC, SB e LCR) usando o modelo de segmentação unificada (Ashburner, 2005). A partir destas imagens segmentadas, o molde customizado foi obtido utilizando a caixa de ferramentas DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra*) (Ashburner, 2007), implementada no SPM8. O

registro de imagens difeomórfico implementado no DARTEL prevê uma melhor precisão anatômica comparada aos métodos anteriores para VBM (Ashburner, 2005; Ashburner, 2000; Good, 2001). Este molde obtido é então adequado ao padrão de coordenadas (xyz) do MNI (*Montreal Neurologic Institute*), que é o padrão de coordenadas usado pelo SPM.

Para cada mapa estatístico foi usada a ferramenta SVC (*small volume correction*), a fim de verificar a presença de alterações volumétricas em regiões preditas *a priori* (amígdala, hipocampo e giro parahipocampal, córtices pré-frontal, frontal, temporal e parietal), tendo sido reportadas diferenças significativas que sobrevivessem comparação múltipla ($p < 0.05$). Os resultados das análises se apresentam sob a forma de mapas estatísticos paramétricos em espaço anatômico padronizado de Talairach e Tournoux (1988) mostrando a localização cerebral e a extensão dos agrupamentos de *voxel* nos quais forem observados achados estatisticamente significativos (Good, 2002).

4.6.1. Análise quantitativa das imagens de RM

As imagens de RM foram processadas e analisadas através do programa SPM 8 [(*Statistical Parametric Mapping*), Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)] utilizando os parâmetros da caixa de ferramentas DARTEL (Ashburner, 2007). As imagens foram suavizadas com filtro gaussiano de 12 milímetros baseada no fato de que o grau de suavização proporciona um grau ideal do sinal-ruído e conformação de dados de MRI para uma distribuição normal (permitindo assim a utilização dos testes paramétricos nas subseqüentes comparações

estatísticas), bem como para compensar parte da perda de dados suportados pela normalização espacial (Salmond, 2002; Mechelli, 2005).

Para cada mapa estatístico foi usada a ferramenta SVC (*small volume correction*), para verificar a presença de alterações volumétricas em regiões preditas *a priori* (hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, pré-cúneo, cíngulo posterior, córtex temporal, parietal e occipital) foram reportadas diferenças significativas que sobrevivesse comparação múltipla ($p < 0.05$). Os resultados das análises se apresentam sob a forma de mapas estatísticos paramétricos em espaço anatômico padronizado de Talairach e Tournoux (Talairach, 1988), mostrando a localização cerebral e extensão dos agrupamentos de voxel nos quais forem observados achados estatisticamente significativos (Good, 2002).

4.6.2. Análise Estatística

A partir dos mapas construídos no SPM, realizamos análises de comparações estatísticas “*voxel-a-voxel*” da diferença volumétrica de SC no cérebro inteiro e correlações com medidas de QI estimado corrigido para comparações múltiplas. Os mapas gerados para investigação da presença de correlações entre volume de SC e medidas de QI foram inspecionados para verificar a presença de *clusters* de *voxels* estatisticamente significativos inicialmente nas regiões previstas *a priori* (córtex pré-frontal, áreas temporais mediais, frontais e parietais) e posteriormente ao longo de todo o cérebro, a fim de identificar achados não previstos. A análise de correlação foi realizada com o uso do coeficiente de Pearson entre volume cerebral de SC e medidas de QI ajustada

para volumes de SC cerebral total, equipamento de RM e protocolo de aquisição.

As nossas hipóteses principais que foram testadas são as presenças de correlação entre medidas de habilidades verbais e executivas e volume de SC do córtex pré-frontal; presença de redução volumétrica de SC envolvendo áreas temporais mediais (hipocampo), parietais e frontais associada à perda de medidas de inteligência com a idade. Os *voxels* das regiões definidas *a priori* foram selecionados para verificar a presença de valores significativos através da ferramenta *small volume correction* (SVC) obtida no SPM; essa estratégia permite a correção para comparações múltiplas de um volume espacial circunscrito ao invés de distribuído globalmente ao longo de todo o cérebro.

Visto que a amostra de sujeitos do presente estudo vem de estudos diferentes, é possível que apresente diferença entre fatores sócio-demográficos, entre eles classe social, lateralidade cerebral e nível educacional. Assim sendo, todas as análises foram repetidas, incluindo essas variáveis como covariável de confusão.

Finalmente, como a escolaridade pode influenciar as medidas de QI (Alencar e Fleith, 2001), as análises estatísticas também foram repetidas, incluindo o número de anos de estudo como covariável. As diferenças nessas áreas serão significativas se atingirem valores estatísticos após correção para comparações múltiplas de $p < 0,05$ (Good, 2002) com número de *voxels* > 50 .

5. RESULTADOS

Para a realização da análise dos resultados, dividimos a tabela em dois grupos: adultos entre 18 e 59 anos e idosos entre 60 e 87 anos, respeitando o critério de idade determinada pela OMS – Organização Mundial de Saúde (OPAS, 2005).

5.1. Dados clínicos e demográficos da amostra total (n= 258)

Tabela 1: Características clínicas e demográficas da amostra.

	Adultos Jovens (18 – 59 anos) (n = 66)	Idosos Saudáveis (60 – 87 anos) (n = 192)	p
Fator sócio-demográfico			
Idade (± SD)	34,20 (±9,71)	70,42 (±3,37)	<0,001 ^b
Escolaridade (± SD)	10,71 (± 3,87)	5,09 (± 4,15)	0,505 ^b
Gênero (Homens)	52 (20,2%)	86 (33,3%)	<0,001 ^a
Características cognitivas			
QI Estimado	98,12 (±16,09)	78,27 (±11,23)	<0,001 ^b
Inteligência Cristalizada	9,83 (±3,40)	4,95 (±2,87)	0,220 ^b
Inteligência Fluida	9,26 (±3,51)	6,18 (±2,75)	0,007 ^b

Legenda: SD: desvio padrão; ^ax² test (Pearson); ^bt-test. QI: quociente de inteligência

5.2. Análise quantitativa: volumetria baseada em voxel

5.2.1. Correlações lineares entre variáveis demográficas e volumetria baseada em voxel em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

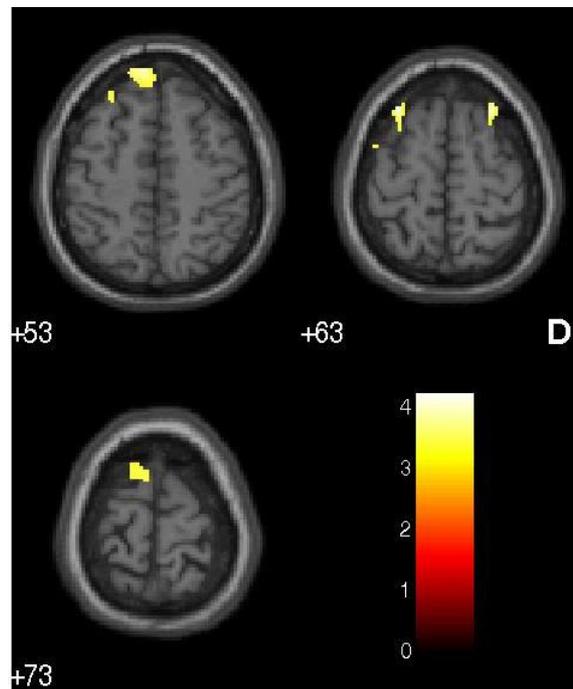
Inicialmente investigamos a presença de correlações lineares (negativas e positivas) entre variáveis demográficas (idade) e distribuição de substância cinzenta regional. Os itens abaixo apresentam os resultados observados neste estudo.

5.2.1.1. Correlações lineares negativas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

Observamos a presença de perda de SC associado ao envelhecimento em adultos envolvendo áreas de córtex pré-frontal e frontal esquerda. Nós observamos a presença de correlações lineares negativas estatisticamente significativas entre idade e distribuição de substância cinzenta em córtex frontal esquerdo (cluster: 468 voxels; pFWE= 0,047) e pré-frontal esquerdo (cluster: 468 voxels; pFWE= 0,036).

Os resultados envolvendo os córtices frontal e pré-frontal esquerdo mantêm significância estatística após corrigido para aparelho, protocolo, lateralidade e gênero.

Figura 1: Correlações lineares negativas entre idade e distribuição de substância cinzenta



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alterações no compartimento de substância cinzenta na região do córtex frontal e pré-frontal esquerdo ($Z=3,81$).

5.2.1.2. Correlações lineares positivas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

Não observamos a presença de correlações lineares positivas entre idade e distribuição de substância cinzenta em adultos saudáveis, que sobrevivesse a comparação múltipla.

5.2.2. Correlações lineares entre medidas de QI estimado, inteligência cristalizada, inteligência fluida e distribuição de SC em adultos jovens saudáveis (18-59 anos).

5.2.2.1. Correlações lineares negativas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

Nas correlações lineares negativas entre medidas de QI estimado e distribuição de substância cinzenta em adultos saudáveis, não observamos a presença de resultados que sobrevivesse a comparação múltipla.

5.2.2.2. Correlações lineares negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

Observamos uma preservação relativa da inteligência cristalizada associada à perda de SC em córtex frontal e pré-frontal direito. A tabela 2 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobreviveu à comparação múltipla.

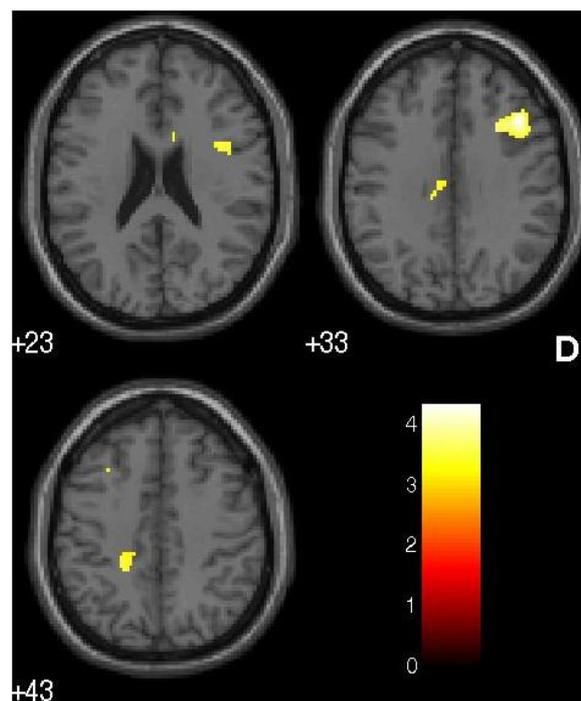
Tabela 2: Correlações lineares negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta.

Área cerebral	Tamanho do Cluster ^b	Pico de Z score ^c	Coordenadas x,y,z (MNI) ^d	P FWE ^a
Frontal direito	757	4,04	42 23 33	0,021
Pré-frontal direito	757	4,04	42 23 33	0,016

^a Significância estatística após correção para comparações múltiplas; inferências realizadas no nível de voxels individuais (critério para correção de erros) (Friston, 1996). ^b Número de voxels que ultrapassaram o limiar inicial de $p < 0,01$ (sem correção) nos mapas estatísticos paramétricos. ^c Z pontuações para o voxel de significância estatística máxima. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster.

Os resultados envolvendo os córtices frontal e pré-frontal direito mantêm significância estatística após corrigido para aparelho, protocolo, lateralidade e gênero.

Figura 2: Correlações lineares negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alterações no compartimento de substância cinzenta na região do córtex frontal e pré-frontal direito ($Z = 4,04$).

5.2.2.3. Correlações lineares negativas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

Nas correlações lineares negativas entre medidas inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em adultos saudáveis, não observamos a presença de resultados que sobrevivesse a comparação múltipla.

5.2.2.4. Correlações lineares positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

Não observamos a presença de correlações lineares negativas entre medidas de QI estimado e distribuição de substância cinzenta em adultos saudáveis, que sobrevivesse a comparação múltipla.

5.2.2.5. Correlações lineares positivas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

Nas correlações lineares positivas entre medidas de inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em adultos saudáveis, não observamos a presença de resultados que sobrevivesse a comparação múltipla.

5.2.2.6. Correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em adultos jovens saudáveis (18 – 59 anos).

Não observamos a presença de correlações lineares positivas entre medidas de inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta que sobrevivesse a comparação múltipla.

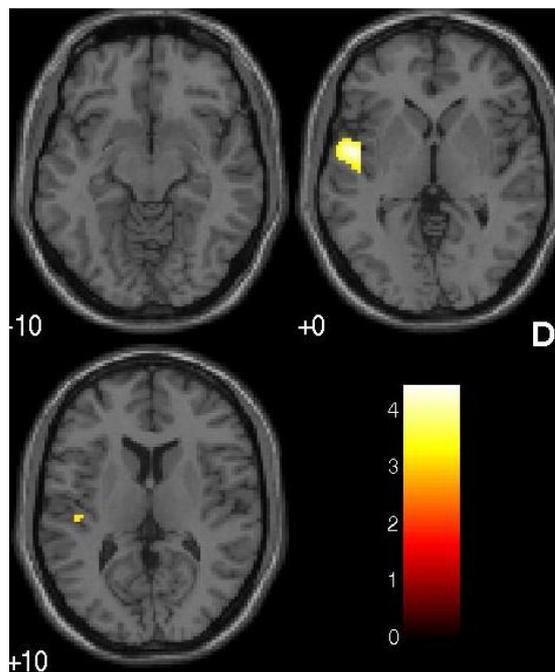
5.2.3. Correlações lineares entre variáveis demográficas e volumetria baseada em voxel em idosos saudáveis (60 - 87 anos).

Inicialmente investigamos a presença de correlações lineares (negativas e positivas) entre variáveis demográficas (idade) e distribuição de substância cinzenta regional. Os itens abaixo apresentam os resultados observados neste estudo.

5.2.3.1. Correlações lineares negativas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).

Observamos a presença de perda de SC associada ao envelhecimento normal em idosos através da presença de correlações lineares negativas entre idade e distribuição de substância cinzenta envolvendo a ínsula esquerda (cluster: 61 voxels; $p_{FWE} = 0,004$). Não houve mudança dos resultados quando incluído protocolo, aparelho e lateralidade.

Figura 3: Correlações lineares negativas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região da insula esquerda ($Z = 3,98$).

5.2.3.2. Correlações lineares positivas entre Idade e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).

Não observamos a presença de correlações lineares positivas estatisticamente significativas entre idade e distribuição de substância cinzenta que sobrevivesse a comparação múltipla.

5.2.4. Correlações lineares entre medidas de QI estimado, inteligência cristalizada, inteligência fluida e distribuição de SC em idosos saudáveis (60-87 anos).

5.2.4.1. Correlações lineares negativas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).

Não observamos a presença de correlações lineares negativas entre medidas de inteligência (QI estimado) e distribuição de substância cinzenta que sobrevivesse à comparação múltipla.

5.2.4.2. Correlações lineares negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).

Não observamos resultados estatisticamente significativos que sobrevivessem a comparação múltipla quando avaliado a presença de correlações negativas entre inteligência cristalizada e distribuição de substancia cinzenta.

5.2.4.3. Correlações lineares negativas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).

Não observamos a presença de correlações lineares negativas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta que sobrevivesse à comparação múltipla.

5.2.5 Correlações lineares entre medidas de QI estimado, inteligência cristalizada, inteligência fluida e distribuição de SC em idosos saudáveis (60-87 anos).

5.2.5.1 Correlações lineares positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 -87 anos).

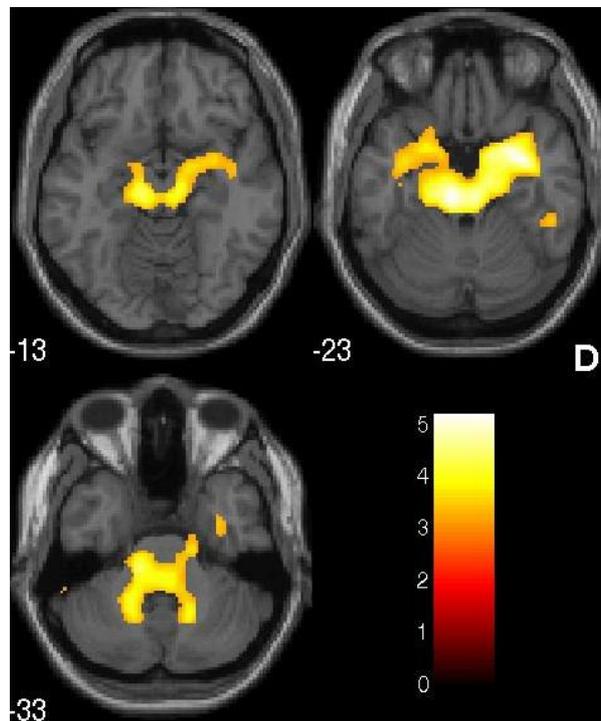
Observamos a presença de correlações positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta na amígdala, hipocampo e giro parahipocampal bilateral. A tabela 3 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobreviveu à comparação múltipla.

Tabela 3: Correlações lineares positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta.

Área cerebral	Tamanho do Cluster ^b	Pico de Z score ^c	Coordenadas x,y,z (MNI) ^d	P FWE
Amígdala ,hipocampo, giro hipocampal esquerdo	1295	4,36	-17 -21-23	0,001
Amígdala, hipocampo, giro hipocampal direito	2028	5,02	33 -1 -21	<0,001

^a Significância estatística após correção para comparações múltiplas; inferências realizadas no nível de voxels individuais (critério para correção de erros) (Friston, 1996). ^b Número de voxels que ultrapassaram o limiar inicial de $p < 0,01$ (sem correção) nos mapas estatísticos paramétricos. ^c Z pontuações para o voxel de significância estatística máxima. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster.

Figura 4: Correlações lineares positivas entre QI estimado e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alterações no compartimento de substância cinzenta na região límbica esquerda e direita ($Z=4,36$ e $Z=5,02$).

Quando corrigido por aparelho, protocolo, lateralidade e gênero, apenas os resultados envolvendo o córtex límbico (amígdala, hipocampo e giro parahipocampal bilateral) se mantêm.

5.2.5.2 Correlações lineares positivas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).

Não observamos a presença de correlações lineares positivas entre inteligência cristalizada e distribuição de substância cinzenta que sobrevivesse à comparação múltipla.

5.2.5.3 Correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta em idosos saudáveis (60 - 87 anos).

Observamos a presença de correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta na amígdala, hipocampo e giro parahipocampal bilateral. A tabela 5 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobreviveu à comparação múltipla.

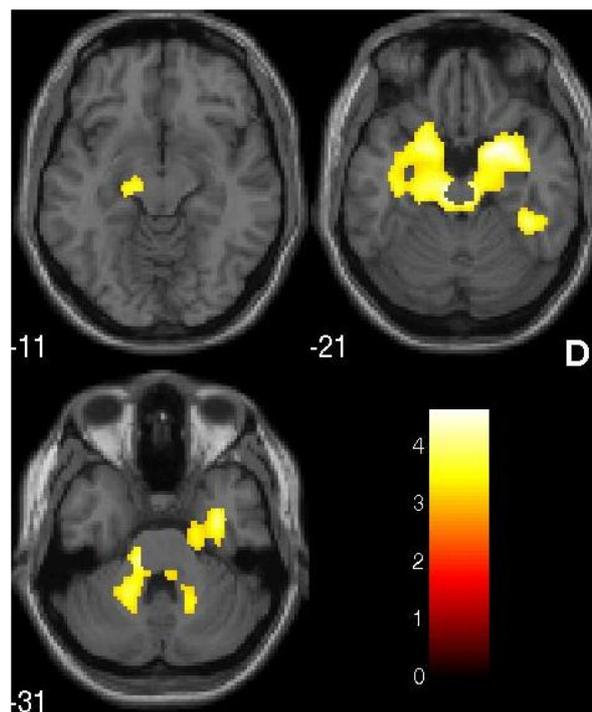
Tabela 4: Correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Amígdala, hipocampo e giro hipocampal esquerdo	1485	4,12	-17 5 -21	0,002
Amígdala, hipocampo e giro hipocampal direito	1876	4,51	24 5 -21	0,001

^a Significância estatística após correção para comparações múltiplas; inferências realizadas no nível de voxels individuais (critério para correção de erros) (Friston, 1996). ^b Número de voxels que ultrapassaram o limiar inicial de $p < 0,01$ (sem correção) nos mapas estatísticos paramétricos. ^c Z pontuações para o voxel de significância estatística máxima. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster.

Quando corrigido por aparelho, protocolo, lateralidade e gênero, apenas os resultados envolvendo o córtex límbico (amígdala, hipocampo e giro parahipocampal bilateral) se mantêm.

Figura 5: Correlações lineares positivas entre inteligência fluida e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alterações no compartimento de substância cinzenta na região límbica esquerda e direita ($Z=4,12$ e $Z=4,51$)

Tabela 5: Correlações entre medidas de inteligência e idade e distribuição de substância cinzenta em córtex cerebral em adultos e idosos

VARIÁVEL investigada Adultos jovens (18-59 anos) N=66	Localização cerebral	Correlação linear	P FWE
Idade	Sem achado	positiva	
	Córtex Pré-frontal esquerdo Córtex Frontal esquerdo	negativa	<0,047
QI estimado	Sem achado	Positiva	
	Sem achado	Negativa	
Inteligência Cristalizada	Sem achado	Positiva	
	Córtex pré-frontal direito Córtex frontal direito	Negativa	<0,021
Inteligência Fluida	Sem achado	Positiva	
	Sem achado	negativa	

VARIÁVEL investigada Idosos saudáveis (60-87 anos) n=192	Localização cerebral	Correlação linear	P FWE
Idade	Sem achado	positiva	
	Ínsula esquerda	negativa	< 0,004
QI estimado	Amígdala, hipocampo e giro parahipocampal esquerda Amígdala hipocampo e giro parahipocampal direita	Positiva	< 0,001
	Sem achado	Negativa	
Inteligência Cristalizada	Sem achado	Positiva	
	Sem achado	Negativa	
Inteligência Fluida	Amígdala hipocampo e giro parahipocampal esquerda Amígdala hipocampo e giro parahipocampal direita	Positiva	<0,002
	Sem achado	negativa	

6. DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a distribuição de SC associada a medidas de inteligência em uma amostra grande de sujeitos adultos e idosos saudáveis, com ampla faixa etária (18 a 87 anos). Além disso, utilizaram-se métodos de análise de imagem cerebral *voxel-a-voxel*, com a finalidade de investigar a relação entre volume cerebral regional e medidas de inteligência cristalizada, fluida e QI estimado.

Nosso principal achado foi a observação, nos adultos jovens, de perda de SC associada ao envelhecimento normal envolvendo córtices pré-frontais e frontais à esquerda e uma preservação relativa contralateral da inteligência cristalizada envolvendo áreas de córtices pré-frontais e frontais à direita.

Já nos idosos, observamos uma perda de SC associada ao envelhecimento normal envolvendo a ínsula esquerda e à redução de QI estimado em áreas límbicas, especificamente a amígdala, hipocampo e giro parahipocampal bilateral, bem como redução das medidas de inteligência cristalizada associada a perda de SC em amígdala, hipocampo e giro parahipocampal bilateral. As medidas de inteligência fluida apresentaram redução associada à perda de SC nas áreas da amígdala, hipocampo e giro parahipocampal bilateral e preservação relativa nas áreas de córtices pré-frontais e frontais bilaterais.

Os resultados de perda de SC associado ao envelhecimento normal são compatíveis com estudos prévios mostrando a perda de SC em diversas áreas cerebrais (Terribilli, 2009; Curiati, 2009).

Um ponto forte do presente estudo é a utilização de uma amostra de conveniência constituída por 258 sujeitos saudáveis, de ambos os sexos, com

idade entre 18 a 87 anos sem alterações neuropsiquiátricas, obtidas através de diferentes estudos. É importante apontar que a maioria dos indivíduos da amostra era composta por idosos, totalizando 192 idosos saudáveis, contra 66 adultos jovens saudáveis. Essa amostra com tal tamanho e grande variabilidade de faixa etária só foi possível ser composta com a combinação de diversos estudos e projetos. Assim sendo, incluímos como variáveis de confusão os aparelhos de RM, bem como o protocolo de aquisição, uma vez que utilizamos equipamentos e protocolos de pesquisa diferentes de cada estudo.

O estudo de Schaufelberger e cols (2007) nos permitiu utilizar a amostra apesar da coleta de diferentes aparelhos; ainda assim, procuramos reportar apenas os resultados que sobreviveram a correção para aparelho, protocolo, lateralidade e gênero.

Os adultos jovens tiveram uma média de QI = 98,12, considerado nível médio de desempenho. Nas análises de inteligência cristalizada, a média ponderada foi de 9,83, e, para a inteligência fluida, a média ponderada foi de 9,26, ambos também considerados resultados medianos para a faixa etária.

Os idosos saudáveis tiveram uma média de QI = 78,27, considerado um resultado ponderado na faixa limítrofe. Nas análises de inteligência cristalizada, a média ponderada foi de 4,95 e, para a inteligência fluida, a média ponderada foi de 6,18, ambos considerados resultados inferiores ao esperado nessa faixa etária. Esses achados vão ao encontro dos estudos realizados, que relatam que a inteligência cristalizada mantém-se estável desde a juventude até a idade mais avançada (Bottino, 1997; Lee, 2005). No caso dos idosos, os resultados foram abaixo dos níveis medianos, provavelmente decorrente do

processo de alfabetização e de aspectos culturais, bem como do processo de envelhecimento (Toga, 2005; Narr, 2007; Gray, 2004; Primi, 2003). Além disso, os estudos realizados descrevem que a inteligência fluida declina com a idade, com início por volta dos 45 anos e se acentua por volta dos 70 anos (Bottino, 1997; Lee, 2005).

No presente estudo, observamos correlações entre medidas de inteligência fluida e cristalizada em ambas as direções, envolvendo diferentes áreas cerebrais específicas. Jung e cols (2007), em uma revisão sistemática envolvendo um total de 37 estudos sobre medidas de inteligência e neuroimagem, identificaram a presença de 14 regiões específicas que estão distribuídas pelo cérebro inteiro, o que sugere que a localização das áreas primárias da inteligência não estão relacionadas somente nos lobos frontais. Os autores verificaram que diversos estudos apontam a presença de associações entre medidas de inteligência e áreas de córtices parietais e frontais, o que reforça a hipótese dos autores acerca da inteligência baseada na rede da teoria da integração parieto-frontal (P-FIT), as quais estão envolvidas no processamento da atenção, da memória, da linguagem e dos sentidos (Jung, 2007). Na mesma direção, Colom e cols (2009) investigaram a relação entre o volume de SC e os diferentes fatores de inteligência em 100 jovens adultos (56 mulheres e 44 homens com idade entre 18 e 27 anos). Os autores observaram uma correlação positiva entre os resultados do fator G e a quantidade de massa cinzenta em várias áreas preditas pela P-FIT (Colom, 2009).

Em nosso estudo, observamos correlações em córtex pré-frontal e frontal nos indivíduos adultos, indicando preservação relativa, apesar da perda de SC, quando associada à inteligência cristalizada, em adultos saudáveis.

Segundo Luria (1981), o córtex pré-frontal desempenha um papel essencial na regulação do estado de atividade humana, modificando-se de acordo com as intenções e planos complexos do homem, formulados com o auxílio da fala. Essas regiões são as últimas partes a serem formadas, atingindo a maturidade por volta de quatro a sete anos de idade na criança.

O lobo frontal está relacionado às habilidades humanas mais complexas, como o planejamento de ações seqüenciais, a padronização de comportamentos sociais e motores, parte do comportamento automático emocional e da memória. Além disso, aos lobos frontais são atribuídas as características de plasticidade do pensamento, capacidade de julgamento, habilidade de produzir idéias diferentes, organização da informação, capacidade de dar respostas adequadas aos estímulos, de estabelecer e trocar estratégias e de planejar uma ação (Costa, 2004).

Quanto à inteligência fluida, observamos uma perda de SC nas áreas frontais e límbicas, enquanto as áreas dos córtices pré-frontais e frontais bilaterais encontraram-se preservadas, nos idosos saudáveis. Partindo desses achados (Duncan, 1996) encontraram especificamente correlações entre lesões frontais e dificuldades em tarefas de inteligência fluida. De acordo com Flanagan e Ortiz (2001), "a inteligência fluida refere-se às operações mentais que uma pessoa usa quando está defronte de tarefas novas que não podem ser executadas automaticamente. Estas operações mentais incluem o reconhecimento e formação de conceitos, a compreensão de implicações,

resolução de problemas, extrapolação, e reorganização ou transformação de informações".

O sistema límbico, que envolve a amígdala, hipocampo e giro parahipocampal, está envolvido na análise do significado emocional ou motivacional dos estímulos sensoriais e na coordenação das ações de uma variedade de sistemas encefálicos, o que permite ao indivíduo dar uma resposta apropriada (Kandel, 2003).

Em um estudo realizado por Prabhakaran e cols (1997), através da utilização da Ressonância Magnética Funcional foram mapeadas áreas cerebrais durante a realização de teste que avalia a inteligência fluida. Os resultados indicaram, que nos problemas perceptuais, foram ativadas a área frontal do hemisfério direito e as regiões parietais bilateralmente. Nos problemas analíticos, foram ativadas as áreas parietal, occipital e temporal esquerdas, bem como as áreas frontais bilaterais. Os resultados indicaram que os problemas perceptuais ativavam áreas mediadoras da memória de trabalho visual- espacial e os problemas analíticos recrutavam estas e outras áreas mediadoras de memória verbal e de processos executivos (Prabhakaran, 1997), o que demonstra a participação de várias áreas cerebrais, dependendo da tarefa executada. Embora tenhamos observado a presença de correlações lineares negativas entre QI estimado e distribuição de SC em idosos saudáveis envolvendo o córtex parietal bilateral, esse resultado não se manteve significativo após a correção para aparelho, protocolo, lateralidade e gênero.

Uma primeira limitação deste estudo a ser ressaltada está relacionada à avaliação de inteligência, em que foi coletado somente o QI estimado dos indivíduos, e não o QI total, devido ao tempo de aplicação de cada um deles.

Esta opção deveu-se ao fato de que, conforme mencionado neste estudo, para a obtenção do QI estimado despende-se em média 15 minutos na aplicação e os resultados envolvem tanto as medidas de inteligência cristalizada como as de inteligência fluida, com apenas dois subtestes (Vocabulário e Matriz de Raciocínio). Já para a obtenção do QI total, o tempo médio gasto é de 45 minutos, sendo aplicadas quatro provas (Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Matriz de Raciocínio).

Outra limitação refere-se aos aparelhos de RM, coletados em locais diferentes; porém, existe um estudo de confiabilidade entre os dois aparelhos, como descrito anteriormente (Schaufelberger e cols, 2007); e em nosso estudo, os aparelhos de RM entraram como uma variável de confusão na análise dos dados.

Uma terceira limitação relaciona-se ao viés sistemático, já que os dados são provenientes de estudos diferentes; por esse motivo, os dados de QI estimado dos sujeitos não foram obtidos com o mesmo pesquisador.

7. CONCLUSÃO

Este projeto teve como objetivo investigar, usando métodos de análise de imagem cerebral *voxel-a-voxel*, a relação entre medidas de inteligência fluida e cristalizada e volume cerebral regional, numa amostra representativa de sujeitos saudáveis da comunidade, na faixa etária de 18 a 87 anos.

Neste estudo, observamos perda de SC em córtices frontal e pré-frontal esquerdo associada ao aumento da idade, enquanto que, em idosos, observamos perda de SC associada a idade envolvendo áreas temporais mediais.

Por outro lado, não observamos correlações significativas entre medidas de QI estimado e distribuição de SC em adultos.

No subgrupo de idosos, observamos a presença de redução dos escores de QI estimado associado à perda de SC envolvendo áreas temporais mediais e límbicas bilateralmente.

No subgrupo de idosos, também verificamos redução dos escores de inteligência fluida associados à perda de SC envolvendo áreas temporais mediais e límbicas bilateralmente.

Ainda no subgrupo de idosos, não observamos correlações significativas entre escores de inteligência cristalizada e distribuição de SC.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEP- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil, 2008. Disponível em: http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf. Acesso em 11/11/2008.

Adad M A, Castro R, Mattos P. Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, 2000, v.22.

Alencar, EMLS.;Fleith, DS. Superdotados: determinantes, educação e ajustamento.Cap.1.Inteligência2001.Disponível em: <http://www.fadinhadalua.hpg.ig.com.br/inteligencia.pdf>.(Acesso em 05/11/2008).

Allen SJ, Bruss J, Brown CK, Damasio H. Normal neuroanatomical variation due to age: The major lobes and a parcellation of the temporal region. Neurobiology of Aging. 2005; v.26, p.1245-1260.

Anastasi A.; Urbina S. Testagem psicológica. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000.

Argimon ILL., Camargo CHP. Avaliação dos sintomas demenciais em idosos: questões essenciais. In: Cunha JA. Psicodiagnóstico-V. 5ed. Porto Alegre : Artes Médicas Sul; 2000.

Ashburner J, Friston KJ.Unified segmentation. Neuroimage. 2005 Jul. 1; 26(3):839-51.

Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. Neuroimage. 2007.Oct 15;38(1):95-113.

Ashburner J; Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. Neuroimage. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805-21.

- Azambuja LS. Avaliação neuropsicológica do idoso. RBCEH- Revista Brasileira de ciências do envelhecimento humano. Passo Fundo; 2007. v.4(2), p. 40-45.
- Banhato EFC, Nascimento E. Função executiva em idosos: um estudo utilizando subtestes da escala WAIS-III. Psico-USF; 2007. v.12(1), p.65-73.
- Bartozokis G, Beckson M, Lu PH, Nuecherterlein KH, Edwards N, Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobes in men. Arch Gen Psychiatry. 2001; v.58, p.461-465.
- Benedetti B, Charil A, Rovaris M, Judica E, Valsasina P, Sormani MP, Filippi M. Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, MT, and DT MRI. Neurology. 2006; v.66, p.535-539.
- Bottino CMC, Cid CG, Camargo CHP. Avaliação neuropsicológica. In: Forlenza OV, Almeida OP, editores. Depressão e demência no idoso: tratamento psicológico e farmacológico. São Paulo: Lemos editorial; 1997.
- Colom R; Jung RE, Haier RJ. Distributed brain sites for the g-factor of intelligence. Neuroimage. 2006. v.31, p.1359-1365.
- Colom R, Haier RJ, Head K, Álvarez-Linera J, Quiroga MÁ, Shih PC, Jung RE. Gray matter correlates of fluid, crystallized, and spatial intelligence: Testing the P-FIT model. Intelligence. 2009. v.37, p.124-135.
- Costa DI, Azambuja LS, Portuguese MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica na criança. Jornal de Pediatria. 2004/; v.80, n.2, p.111-116.
- Cunha JA. Psicodiagnóstico-V.5ed. Porto Alegre : Artes Médicas Sul; 2000.
- Curiati PK, Tamashiro J, Squarzoni P, Duran FLS, Santos LC, Wajngarten M, Leite CC, Vallada H, Menezes PR, Scazufca M, Busatto GF, Alves TCTFI.

Brain structural variability due to aging and gender in cognitively healthy elders: Results from the São Paulo ageing and health study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30:1850-1856.

Dalgalarrondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais.* Porto Alegre: Artes Médicas Sul;2000.

Duncan J, Emslie H, Williams P. Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cognitive Psychology.*1996; v.30, p.257-303.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV. Transtornos do Eixo I - SCID-I/P.*New York: New York State Psychiatric Institute,1996.

Flanagan DP, Ortiz SO. *Essentials of cross-battery assessment.* New York: John Wiley & Sons Inc.; 2001.

Frangou S, Chitins X, Williams SCR. Mapping IQ and gray matter density in healthy young people. *Neuroimage.* 2004; v.23, p.800-805.

Garcia A, Passos A, Campo AT, Pinheiro E, Barroso F, Coutinho G, Mesquita LF, et al. A depressão e o processo de envelhecimento. *Ciências & cognição;* 2006. v.7, p.111-121.

Gong Q, Sluming V, Mayes A, Keller S, Barrick T, Cezayirli E, Roberts N. Voxel-based morphometry and stereology provide convergent evidence of the importance of medial prefrontal cortex for fluid intelligence in healthy adults. *Neuroimage.* 2005; v.25, p.1175-1186.

Good CD, Scahill RJ, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, et al. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain:

validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*. 2002; p. 29-46.

Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001; Jul;14(1 Pt 1):21-36.

Gray JR, Chabris CF, Braver TS. Neural mechanisms of general fluid intelligence. *Nat.Neurosci*.2003; (63), p.316-322.

Gray JR, Thompson PM. Neurobiology of intelligence: science and ethics. *Nature*. 2004; v.5, p.471-482.

Grieve SM, Clark CR, Williams LM, Peduto AJ, Gordon E. Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Human Brain Mapping*.2005; v.25, p.391-401.

Guttman CRG, Jolesz FA, Kikinis RJ, Moss MB, Sandor T. White matter changes with normal aging. *Neurology*. 1998; v.50,p. 972-978.

Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT. Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage*.2004; v.23, p.425-433.

Haier RJ, Schroeder DH, Tang C, Head K, Colom R. Gray matter correlates of cognitive ability tests used for vocational guidance. *BioMed Central*. 2010; V.3(206).

Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT. The neuroanatomy of general intelligence: sex matters. *Neuroimage*. 2005;v.25, p.320-327.

Hensel A, Wolf H, Busse A, Arendt T, Gertz HJ. Association between global brain volume and the rate of cognitive change in elderly humans without dementia: a 2-year follow-up study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*.2005; v.19, p.213-221.

- Howieson DB, Lezak MD. A avaliação neuropsicológica. In: Yudofsky SC, Hales RE. Neuropsiquiatria e Neurociências na prática clínica. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- Jung RE, Haier RJ. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: Converging neuroimaging evidence. Behavioral and brain sciences. 2007; v.30, p.135-187.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Princípios da Neurociência. 4ª ed. Tradução de Ana Carolina Guedes Pereira. Barueri, SP: Manole; 2003.
- Lee JY, Lyoo IK, Kim SU, Jang HS, Lee DW, Jeon HJ, Park SC, Cho MJ. Intellect declines in healthy elderly subjects and cerebellum. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2005; v.59, p.45-51.
- Luria AR. Fundamentos de Neuropsicologia. Tradução de Juarez Aranha Ricardo. São Paulo: EDUSP; 1981.
- Mungas D, Harvey D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Beckett L, Mack WJ, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. Neurology. 2005; v.65, p.565-571.
- Narr KL, Woods RP, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Dimtcheva T, Gurbani M, Toga AW, Bilder RM. Relationships between IQ and regional cortical gray matter thickness in healthy adults. Cerebral cortex. 2007; v.17, n.9, p.2163-2171.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia. 1971 ; n. 9, p. 97-113.
- Organização Pan-Americana da Saúde. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. Brasília: OPAS; 2005. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento_ativo.pdf (Acesso em 25/02/2010).

- Parente MAM, Taussik I. Neuropsicologia, distúrbios de memória e esquecimentos benignos. 2002. Disponível em <http://www.comciencia.br/>. Acesso em 20/fev/2008.
- Pereira A, Freitas C, Mendonça C, Marçal F, Souza J, Noronha JP, Lessa L, et al. Envelhecimento, estresse e sociedade: uma visão psiconeuroendocrinológica. *Ciência & Cognição*. 2004; v.01, p. 34-53.
- Pontifícia Universidade Católica do Rio (PUC-Rio). Metodologia e critérios empregados no Brasil para classificar os estratos sociais. Disponível em: http://www.maxwell.lambda.ele.puc-rio.br/cgi-bin/PRG_0599.EXE/5253_3.PDF?NrOcoSis=13795&CdLinPrg=pt. Acesso em 11/11/2008.
- Prabhakaran V, Smith JA, Desmond JE, Glover G H, Gabrieli JD. Neural substrates of fluid reasoning: an fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven's Progressive Matrices test. *Cognitive Psychology*. 1997; v. 33, p. 43-63.
- Primi R. Inteligência: avanços nos modelos teóricos e nos instrumentos de medida. *Avaliação psicológica*. 2003; v.1, p.67-77.
- Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children: A volumetric imaging study. *Brain*. 1996; v.119, p.1763-1774.
- Reis ENS, Gonçalves LC. Inteligências múltiplas- uma perspectiva que pode tornar possível a tarefa de educar para o entendimento. Goiânia-GO: Enciclopédia biosfera; 2006, n.04.

- Roth M, Huppert F, Mountjou CQ, Tym E. The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX)- Cambridge,UK: Cambridge University Press,1998.
- Roth M, Tym E, Mountjoy CO, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX)- A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia: British J. Psychiatry.1986;149:698-709.
- Sabbatini RME. A evolução da inteligência humana. 2001.Disponível em: <http://www.epub.org.br/>. Acesso em 16/abr/2008.
- Schaufelberger MS, Duran FLS, Lappin JM, Scazufca M, Jr EA, Leite CC, et al. Gray matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. British Journal of Psychiatry. 2007; v.191(51), p.117-122.
- Schelini PW.Teoria das inteligências fluida e cristalizada: início e evolução. Estudos de psicologia.2006; V.11(3), p.323-332.
- Schumann CM, [Hamstra J](#), [Goodlin-Jones BL](#), [Kwon H](#), [Reiss AL](#), [Amaral DG](#). Hippocampal size positively correlates with verbal IQ in male children. Hippocampus, 2007. 17(6): p. 486-93.
- Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, et al. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. Nature. 2006; v.440(30), p.676-679.
- Talairach J, Tornoux P. A Coplanar Stereotactic Atlas of the human Brain. Thieme; Stuttgart, Germany,1988.

- Terribilli D, Schaufelberger MS, Duran FLS, Zanetti MV, Curiati PK, Menezes PR, et al. Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiology of aging*.2009.
- Terman, LM, Merrill MM.Measuring intelligence. Boston:Houghton Mifflin;1916.
- Thatcher RW, North D, Biver C.Intelligence and EEG current density using low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Hum Brain Mapp*. 2007; 28(2), p.118-33.
- Toga AW, Thompson PM. Genetics of brain structure and intelligence.*Annual review of neuroscience*. 2005; v.28, p.1-23.
- Wechsler D. The measurement of adult intelligence. Baltimore: Williams & Wilkins; 1939.
- Wechsler D. WAIS-III: Escala de inteligência Wechsler para adultos. 1ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
- Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of intelligence (WASI).USA: The psychological corporation;1999.
- Wilke M, Sohn JH, Byars AW, Holland SK.Bright spots: correlations of gray matter volume with IQ in a normal pediatric population. *Neuroimage*.2003; v.20, p.202-215.
- Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper J, Giel R, et al.SCAN -Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1990; v. 47, p. 589-593.
- Witelson SF, Beresh H, Kigar DL. Intelligence and brain size in 100 postmortem brains: sex, lateralization and age factors. *Brain*.2006;129(Pt 2): p. 386-98.
- Yudofsky SC, Hales RE. Neuropsiquiatria e Neurociências na prática clínica. 4ed.Porto Alegre:Artmed,2006.