

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

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

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

RESUMO

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Introdução

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

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

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

ção social dos idosos é o comprometimento cognitivo.²

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

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

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

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

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

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

Métodos

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

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

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

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

Resultados

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

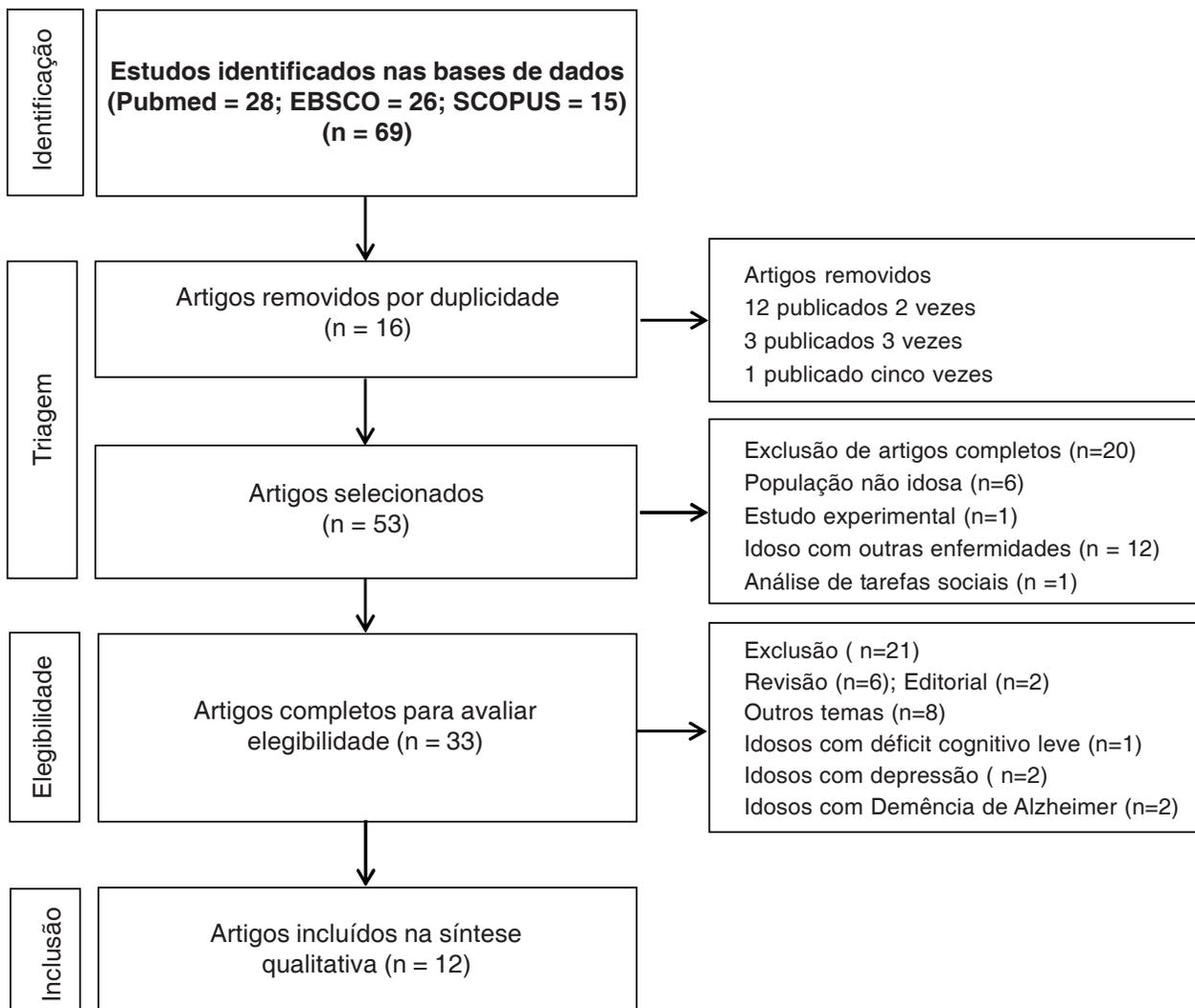


Figura 1 : Fluxograma das etapas da revisão sistemática e seus respectivos resultados

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

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

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

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

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

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

Ressonância magnética estrutural

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

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

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

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

Ressonância magnética funcional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ressonância magnética estrutural e funcional

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

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

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

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

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

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

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

Autor	Objetivo	Grupo	Idade (anos)	Critério de seleção	Critério de Exclusão	Teste/tarefa	Resultado
Nordahl et al. ^{1,6}	Testar se alterações na hiperintensidade da substância branca poderiam indicar redução da função do córtex pré-frontal	15 idosos	66 a 86	Normalidade neurológica e neuropsicológica avaliada por testes neuropsicológicos	História de acidente vascular cerebral, doenças neurológicas, depressão clínica, redução de acuidade visual grave e contraindicação para IRM	Tarefa de memória episódica: 36 pranchas - 18 vermelhas e 18 verdes, eram visualizadas pelos idosos, que deveriam lembrar as cores das pranchas, imediatamente e uma hora após apresentação;	Há correlação positiva entre idade e hiperintensidade de substância branca. A idade não se correlacionou com atividade de região pré-frontal, mas sua função foi sensível à hiperintensidade de substância branca global e da região dorsal. A hiperintensidade regional dorsal do córtex pré-frontal estava associada a outras áreas cerebrais conectadas a esse córtex, segundo a tarefa realizada
Kramer et al. ^{1,4}	Determinar a relação entre cognição e mudanças na estrutura cerebral, após um seguimento de, em média, quatro anos	50 idosos	73,9 ± 6,6	Exames clínicos sem alterações e pontuação do Mini Exame do Estado Mental ≥ 25 pontos		Clinical Dementia Rating Scale, Memory Assessment Scale, Initiation Perseveration Scale do Mattis Dementia Rating Scale, FAS Verbal Fluency, WAIS Digit Span Backwards, WMS-R Visual Memory Span Backwards	Os idosos experimentaram declínio funcional, associado a modificações na estrutura cerebral ao longo do tempo. A redução de volume do hipocampo se associou a menores pontuações nos testes de memória, assim como o decréscimo de substância cinzenta e um aumento da hiperintensidade de substância branca a pontuações mais baixas de funções executivas

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

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

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

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

Discussão

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusão

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

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

Contribuição dos autores

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

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

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

Suporte financeiro - Não houve

Referências

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