



UNIVERSIDADE  
**LUSÓFONA**

**Centro Universitário de Lisboa**

**Escola de Psicologia e Ciências da Vida**

**Mestrado em Neuropsicologia Aplicada**

**EFEITOS DA EDUCAÇÃO NA  
CONECTIVIDADE ESTRUTURAL NO  
ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL**

**Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do grau de Mestre em  
Neuropsicologia Aplicada, orientada pelo Professor Doutor José Miguel Bourbon Teles  
e coorientador Professor Doutor Jorge Oliveira**

**CARLA MARIA MANZI PEREIRA BARACAT**

**2024**

[www.ulusofona.pt](http://www.ulusofona.pt)

**Centro Universitário de Lisboa**

**Escola de Psicologia e Ciências da Vida**

**Mestrado em Neuropsicologia Aplicada**

**EFEITOS DA EDUCAÇÃO NA CONECTIVIDADE  
ESTRUTURAL NO ENVELHECIMENTO  
SAUDÁVEL**

**VERSÃO FINAL**

Dissertação defendida em provas públicas na

Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa

no dia 23/01/2024, perante o júri nomeado pelo

Despacho de Nomeação nº447, de 2023, com a seguinte

composição: Presidente: Prof<sup>o</sup> Doutor Jorge Oliveira

Arguente: Prof<sup>a</sup> Doutora Beatriz Rosa (UL-centro universitário de Lisboa)

Orientador: Prof<sup>o</sup> Doutor José Miguel Bourbon Teles

**CARLA MARIA MANZI PEREIRA BARACAT**

## **Epígrafe**

*“Se o tempo envelhecer o seu corpo, mas não envelhecer a sua emoção, você será sempre feliz.”*

*Augusto Cury*

## **Agradecimentos**

Meu agradecimento Especialmente ao Professor Doutor José Miguel Bourbon Teles, por ter aceitado ser meu Orientador nesta dissertação de conclusão de curso, e que sempre esteve disponível nas horas de minhas dúvidas. Ao coordenador do curso de Mestrado, Professor Doutor Jorge Alexandre Gaspar Oliveira pela paciência, compreensão e o auxílio em toda a esta minha jornada.

Fazer um mestrado na idade que estou em um outro País que não o meu e longe de seus entes queridos, foi uma longa viagem, permeada por inúmeros desafios, tristezas, incertezas, alegrias e muitos percalços pelo caminho, mas apesar do processo solitário enfrentado neste período sempre senti a presença de Deus para me dar forças nos momentos de desânimo. Por isso agradeço primeiramente a Deus por ter conseguido transpor mais este obstáculo na minha vida, me dando coragem para enfrentar meus medos.

Durante esta trajetória encontrei contributos de várias pessoas, os quais foram indispensáveis para encontrar o melhor rumo em cada momento desta caminhada, em especial a minha colega Psicóloga Esthela Sá Cunha. Trilhar este caminho só foi possível com o apoio, energia e força de várias pessoas, a quem dedico especialmente este meu projeto de vida.

A todos os colegas de turma em especial a nossa representante de turma Patrícia Cândido (que cumpriu sua função com maestria e dedicação em todos os momentos) e todos os professores que contribuíram com o meu desenvolvimento acadêmico desde o primeiro dia de aula.

Aos meus Filhos (Priscylla e Jorge Augusto) e os meus Netinhos queridos (Heitor e Henry), que apesar da enorme saudade, me traziam imensa alegria nos momentos em que falávamos ao telemóvel (vídeo).

Ao meu marido, José Carlos, quero expressar minha gratidão pelo amor, pela parceria, pelo companheirismo e pelo apoio incondicional. Sua compreensão e generosidade foram essenciais para que eu completasse essa jornada, enriquecendo tanto meu crescimento intelectual quanto emocional.

**A todos os meus sinceros agradecimentos.**

## RESUMO

Este estudo teve como objetivo, identificar os efeitos da educação na conectividade estrutural/microestrutural no envelhecimento saudável. A pesquisa foi realizada com 57 voluntários saudáveis com idades entre os 23-79 anos, apresentando visão normal ou corrigida e sem histórico de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Na metodologia, foram utilizadas informações a partir da aquisição de dados de neuroimagem; do processamento de dados de imagem por tensor de difusão e reconstrução de redes neuronais, a extração de medidas de teoria de grafos e eficiência de conectividade e posterior análise estatística, com a finalidade de comprovar ou não esta tese. Os resultados demonstram que o envelhecimento está associado com o declínio da eficiência na conectividade estrutural/microestrutural de uma larga rede neuronal cortical. Por outro lado, os níveis de educação, quantificados como o número de anos de escolaridade, demonstraram uma associação positiva com a eficiência da conectividade estrutural. No entanto, importante salientar que os efeitos positivos da educação na conectividade estrutural não sobrevieram quando controlados para a variável idade, indicando que os resultados do estudo não permitiram conclusões definitivas no que se refere a potenciais efeitos de neuroproteção da educação durante o envelhecimento saudável. Estudos futuros poderão ter como base uma população mais envelhecida (e.g. com participantes a partir dos 65 anos) quando começa a surgir um maior declínio da integridade cerebral e quando os efeitos de educação na neuroproteção assumem particular relevância.

**Palavras-chave:** Conectividade Cerebral, Neuropsicologia, Envelhecimento Saudável, Educação e Conectividade Estrutural

## **ABSTRACT**

This study aimed to identify the effects of education on structural/microstructural connectivity in healthy aging. The research involved 57 healthy volunteers aged between 23 and 79 years, with normal or corrected vision and no diagnosis of neurological or psychiatric disorders. The methodology employed information from neuroimaging data acquisition, Diffusion Tensor Imaging data processing and neural network regeneration, extraction of graph theory measures and connectivity efficiency, thorough statistical analysis to confirm or refute this hypothesis. The results demonstrate that aging is associated with the decline in the structural/microstructural connectivity of a large cortical neuronal network. In contrast, education levels quantified as the number of years of schooling demonstrated a positive association with the efficiency of structural connectivity. However, it is important to point out that the positive effects of education on structural connectivity did not occur when controlling for the age variable, indicating that the results of the study did not acknowledge definitive conclusions regarding the potential neuroprotective effects of education during healthy aging. Future studies may be based on an older population (i.e., with participants from 65 years of age) when a greater decline in brain integrity begins to appear and when the effects of education on neuroprotection express particular relevance.

**Keywords:** Brain Connectivity, Neuropsychology, Healthy Aging, Education and Structural Connectivity

## **SIGLAS e ACRÓNIMOS**

<b>AAL</b>	Automated Anatomical Labeling - Rotulagem Anatômica Automatizada
<b>AF</b>	Anitropia Fracionada
<b>CBP</b>	Conectividade de Banda Larga
<b>CE</b>	Conectividade Estrutural
<b>CF</b>	Conectividade Funcional
<b>DA</b>	Doença de Alzheimer
<b>DMN</b>	Default Mode Network"- "Rede de Modo Padrão
<b>dMRI</b>	Imagem por Ressonância Magnética por Difusão
<b>DTI</b>	Tensor de Difusão
<b>EEG</b>	Eletroencefalografia
<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging
<b>FA</b>	Anisotropia Fracionada
<b>fMRI</b>	Imagem por Ressonância Magnética Funcional
<b>FOV</b>	Campo de Visão
<b>IRM -E</b>	Imagem por Ressonância Magnética Estrutural
<b>MD</b>	Difusividade Média
<b>MEG</b>	Magnetoencefalografia
<b>MRI</b>	Imagem por Ressonância Magnética
<b>PET</b>	Tomografia por Emissão de Pósitrons
<b>QI</b>	Quociente de Inteligência
<b>RC</b>	Reserva Cognitiva

<b>RM</b>	Imagem por Ressonância Magnética
<b>STI</b>	Imagem de Tensor de Suscetibilidade - Susceptibility Tensor Imaging
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TE</b>	Tempo de Eco
<b>TMS</b>	Estimulação Magnética Transcraniana
<b>TR</b>	Tempo de Repetição
<b>VBM</b>	Voxel-Based Morphometry

## ÍNDICE

Introdução .....	11
<b>PARTE I – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>13</b>
<i>1.1. Alterações Neurocognitivas no Envelhecimento .....</i>	<i>13</i>
<i>1.2. Integridade e Conectividade Estrutural: Metodologias de Neuroimagem .....</i>	<i>16</i>
<i>1.3. Integridade e Conectividade Funcional: Metodologias de Neuroimagem .....</i>	<i>17</i>
<i>1.4. Associação entre Envelhecimento e Conectividade Integridade Estrutural.....</i>	<i>20</i>
<i>1.4.1 -Perda de Neurônios.....</i>	<i>21</i>
<i>1.4.2 - Proteína B-Amilóide e a Perda de Volume de Massa Cinzenta do Envelhecimento</i>	
<i>Normal .....</i>	<i>21</i>
<i>1.4.3 - Atrofia Neuronal e Sináptica.....</i>	<i>22</i>
<i>1.4.4 - Declínio no Volume de Substância Cinzenta e Branca.....</i>	<i>23</i>
<i>1.4.5 -Declínio na Microestrutura da Substância Branca.....</i>	<i>23</i>
<i>1.5 - Associação entre Envelhecimento e Conectividade Funcional .....</i>	<i>25</i>
<i>1.6 - Associação entre educação, a cognição e conectividade cerebral</i>	
<i>no Envelhecimento.....</i>	<i>26</i>
<i>1.7 - Objetivos .....</i>	<i>30</i>

<b>PARTE II - METODOLOGIA</b> .....	31
2.1.- <i>Participantes</i> .....	31
2.2.- <i>Aquisição de dados de Neuroimagem</i> .....	31
2.3.- <i>Processamento de dados DTI e reconstrução de rede neuronal</i> .....	32
2.4.- <i>Extracção de Medidas da Teoria de Grafos</i> .....	33
2.5 - <i>Análise Estatística</i> .....	33
<b>PARTE III –RESULTADOS</b> .....	34
3.1 - <i>Associações entre Idade e Conectividade Estrutural</i> .....	34
3.2 - <i>Associações entre a Educação e Conectividade Estrutural</i> .....	35
Discussão.....	37
Conclusão.....	41
Referências .....	43

## Introdução

A pesquisa sobre o envelhecimento cognitivo, examina as habilidades cognitivas que são preservadas ou aquelas que diminuem com a idade avançada. Há grande variabilidade individual nas trajetórias cognitivas de envelhecimento (*Havighurst, 1963*). Alguns adultos mais velhos mostram pouco declínio na capacidade cognitiva e cerebral em comparação com adultos jovens e, portanto, são chamados de "envelhecimento bem-sucedido" (*Rowe & Kahn, 1997*) ou "envelhecimento saudável" (*Baltes & Baltes, 1990*): Em contraste, outros apresentam declínio cognitivo substancial e podem desenvolver demência. A pesquisa de neuroimagem humana levou a uma série de avanços importantes para a compreensão dos mecanismos neurais, associados ao envelhecimento, nomeadamente ao estudo de alterações na conectividade estrutural e funcional (*Semendeferi et al., 2002*). Muitos estudos têm investigado a relação entre níveis de educação e o envelhecimento saudável do cérebro. A educação tem sido consistentemente associada a efeitos positivos na cognição e na saúde cerebral (*Wilson, et.al., 2019*), incluindo a conectividade estrutural e funcional.

A conectividade cerebral refere-se à organização e às conexões físicas entre diferentes áreas do cérebro. Muitos estudos têm investigado a relação entre níveis de educação e o envelhecimento saudável do cérebro. A educação tem sido consistentemente associada a efeitos positivos na cognição e na saúde cerebral, particularmente na conectividade funcional e estrutural. (*Stern et al., 2005*) (*Arenaza-Urquijo et al., 2013; Marques et al., 2015*)

A teoria da reserva cognitiva sugere que indivíduos com maior educação podem ter uma capacidade maior de lidar com os efeitos do envelhecimento cerebral. Isso ocorre porque a

educação pode criar uma espécie de "reserva" neural, permitindo que o cérebro continue funcionando bem, mesmo diante de mudanças relacionadas à idade.

Alguns estudos de neuroimagem funcional, têm mostrado que pessoas com maior nível de educação tendem a apresentar uma maior integridade na conectividade funcional do cérebro, e uma maior eficiência nas redes de comunicação neural. Isso pode estar relacionado a um processamento cognitivo mais eficiente (*Marques et al., 2015*).

O objetivo da presente tese foi o de estudar associações entre a idade, educação e a conectividade estrutura/macroestrutural recorrendo foi o de testar se a educação poderá ter um efeito neuroprotetor durante o envelhecimento e na promoção de um envelhecimento mais saudável do cérebro

A educação contínua e o engajamento em atividades cognitivamente estimulantes ao longo da vida podem promover a plasticidade cerebral. Isso significa que o cérebro mantém a capacidade de se adaptar e reorganizar em resposta a novos desafios, contribuindo para uma conectividade estrutural saudável mesmo em idades mais avançadas (*Roe, 2008*). A educação também pode estar associada a um estilo de vida mais saudável e ao acesso a informações que promovem a saúde mental e física. Isso, por sua vez, pode reduzir o risco de doenças cerebrais relacionadas à idade, o que poderia impactar positivamente a conectividade estrutural. (*Brayne, et al., 2010*)

Pessoas com maior educação muitas vezes participam mais de atividades sociais e intelectualmente desafiadoras. Isso pode estimular diferentes áreas do cérebro e manter a conectividade estrutural ativa (*Stam, et al., 2007*).

É importante observar que a pesquisa em neurociência está sempre evoluindo e que o envelhecimento é um processo altamente individual, e outros fatores além da educação também desempenham um papel na saúde cerebral ao longo do tempo.

## **PARTE I – Fundamentação Teórica**

### ***1.1 - Alterações Neurocognitivas no Envelhecimento***

Hoje em dia, o envelhecimento populacional tornou-se um grave problema social e uma tendência internacional. Em 2009, o mundo entrou na era do envelhecimento (*Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais das Nações Unidas, 2011*). Assim, muitas pesquisas estão se concentrando em mudanças na cognição e no cérebro dos idosos.

O envelhecimento humano provoca alterações no sistema nervoso central, como alterações na neurotransmissão, alterações neuroanatômicas e alterações neurofisiológicas.

Os neurotransmissores mais frequentemente discutidos em relação ao envelhecimento são a dopamina e a serotonina. Os níveis de dopamina diminuem em cerca de 10% por década desde o início da idade adulta e têm sido associados a declínios no desempenho cognitivo e motor. (*Nyberg & Bäckman, 2004.*)

Além de alterações no domínio neuro-cognitivo, evidências histopatológicas mostraram que a degeneração da substância branca do cérebro é um importante sinal de envelhecimento, e que com o aumento da idade, os ventrículos de pessoas normais se expandem enquanto o parênquima cerebral encolhe (*Lisbeth, 2003*) (*George, 2004*).

No entanto, é importante ressaltar que os volumes de substância branca são estáveis até certa idade, exceto nos indivíduos mais velhos (ou seja, com idades entre 70 e 80 anos) que reduzem os volumes de substância branca nas regiões dorso lateral e orbital, o que é consistente com a ideia de que as alterações no volume da substância branca podem ser mais proeminentes entre os muito velhos (*Raz, et al., 2005*) (*Salat, et al., 1999*). Além de alterações ao nível de volume/macroestrutura do cérebro alterações também acontecem ao nível da microestrutura nomeadamente ao nível da integridade axonal da substância branca que se vai deteriorando com a idade e está associado o declínio da função cognitiva dos idosos, o que pode resultar em um

aumento no número de pacientes com comprometimento cognitivo leve e Doença de Alzheimer (DA). Na doença de Alzheimer, o volume da substância branca é consideravelmente maior do que em idosos saudáveis enquanto a integridade da substância branca é menor. Além de alterações estruturais, existem também alterações na conectividade funcional com a idade na atividade neural ao nível da resposta hemodinâmica (*Semendeferi et al., 2002*).

Por outro lado, a modificação cognitiva como parte do processo natural de envelhecimento foi extensamente documentada na literatura científica. Algumas capacidades cognitivas mantêm-se vigorosas à medida que o cérebro envelhece, e em algumas situações, podem até mesmo aprimorar-se com o passar dos anos, como observado no aumento do vocabulário. Entretanto, outras habilidades, tais como o raciocínio conceitual, a memória e a velocidade de processamento, declinam progressivamente ao longo do tempo e estão associadas às alterações na conectividade cerebral, tanto do ponto de vista estruturais quanto funcionais. (*Wisdom, et al., 2012*).

O envelhecimento normal é um processo heterogêneo caracterizado por alterações funcionais e estruturais no nível do cérebro, juntamente com quedas em várias dimensões cognitivas (*Damoiseaux, 2017*) (*Lockhart & DeCarli, 2014*). A "hipótese da desconexão" (*Fjell, 2016*), tenta estabelecer uma ligação entre essas mudanças cognitivas e cerebrais relacionadas à idade, postulando que uma interrupção da comunicação entre regiões corticais pode levar a um declínio no desempenho cognitivo (*Andrews-Hanna et al., 2007*) (*O'Sullivan et al., 2001*). Uma fonte potencial de desconexão cerebral é a integridade da substância branca e já existem evidências sugerindo essa relação entre a interrupção da substância branca e o declínio cognitivo no envelhecimento "normal" (*Marques et al., 2015*).

Como mencionado, durante o envelhecimento, o Ser Humano saudável, apresenta redução do volume cerebral, alterações na densidade de substância cinzenta e branca, bem como mudanças nas redes de conectividade cerebral (*Cabeza, 2005*). As mudanças na integridade estrutural do cérebro, como redução do volume cerebral e declínios na densidade da substância branca, podem

levar a uma menor capacidade de modular a atividade cerebral de maneira eficaz, o que, por sua vez, pode contribuir para os declínios cognitivos observados em algumas funções à medida que as pessoas envelhecem (*Gazzaley, 2007*). A conectividade funcional entre áreas do cérebro, também pode ser afetada pelo envelhecimento, resultando em padrões de comunicação neural diferentes em comparação com adultos mais jovens (*Davis, 2008*). Estas alterações provocadas pelas mudanças na conectividade entre diferentes regiões cerebrais, afeta a função cognitiva e influencia diretamente no processo da memorização, atenção, velocidade de processamento e outras funções cognitivas (*Reuter-Lorenz 2010*).

É interessante poder notar um efeito oposto da educação na conectividade cerebral, com estudos que demonstram que o maior número de anos de escolaridade, estão associados a uma melhoria na conectividade cerebral, nomeadamente na conectividade funcional, e que isso poderá ter um efeito neuroprotetor ao mitigar os efeitos da idade ao nível do declínio da conectividade cerebral (*Marques et al., 2015*).

Stern (2006), afirma que indivíduos com elevados níveis de Quociente de Inteligência (QI), educação ou desempenho ocupacional apresentam um risco reduzido de demência, incluindo a doença de Alzheimer (DA), e uma maior reserva cognitiva.

Valenzuela (2006), observou em seus estudos com pacientes com DA, que os níveis mais altos de educação, ocupações mais exigentes cognitivamente e maior atividade cognitiva na meia-idade foram relacionados a um atraso significativo no início da demência clínica e DA.

Garibotto (2008), também corrobora com esta linha de raciocínio e sugere que um nível educacional mais baixo ou o não envolvimento em ocupações complexas podem estar associados a um início mais precoce dos sintomas de DA. Na sequência desta mesma temática, Lövdén (2010), aborda a questões das teorias da plasticidade cognitiva no envelhecimento e postulam que a manutenção do funcionamento cognitivo na velhice depende da presença de reservas que podem proteger contra o declínio relacionado à idade. A educação pode construir uma 'reserva cognitiva' que fornece alguma resiliência contra a patologia cerebral. Uma reserva cognitiva maior pode

permitir que um indivíduo tolere mais patologia cerebral sem expressão clínica de demência (*Staff, 2012*).

Essas citações exemplificam a ideia de que a educação pode desempenhar um papel neuroprotetor, ajudando a atenuar os efeitos do envelhecimento no declínio da conectividade cerebral. O objetivo da presente dissertação consiste em testar se a educação poderá ter um efeito neuroprotetor no declínio da conectividade cerebral, nomeadamente ao nível da conectividade estrutural/microestrutural.

### ***1.2 – Integridade e Conectividade Estrutural: Metodologias de Neuroimagem***

O cérebro humano é caracterizado pela conectividade estrutural e funcional entre regiões. A conectividade estrutural ou anatômica pode ser estudada recorrendo a técnicas de neuroimagem que permitem medir a macroestrutura (volume cerebral em regiões de substância branca e cinzenta) e também a microestrutura. (*Stam, et.al., 2007*).

A conectividade microestrutural refere-se à organização anatômica do cérebro por meio de tratos de fibras. Avanços recentes em técnica de imagem por ressonância magnética (MRI), nomeadamente imagem por tensor de difusão, fornecem vários meios para quantificar a conectividade microestrutural de maneira não invasiva, usando medidas locais de curto alcance e/ou procedimentos de rastreamento de trato de longo alcance, chamados de tractografia de difusão (*Jeurissen, et al., 2016*). As Medidas de conectividade como anisotropia fracionada (AF) são tipicamente utilizadas para estudar a integridade dos tratos axonais, sendo esta uma medida de integridade axonal (*Jeurissen, et al., 2016*). Mais especificamente, a AF mede a direção de difusão das moléculas de água numa direção em particular e essa mesma difusão está intimamente relacionada com a arquitectura/integridade axonal. Tipicamente, o envelhecimento esta associado a uma diminuição nos valores de AF uma vez que com a idade os fibras/tractos axonais vão perdendo a sua integridade e direção o que resulta em uma difusão de moléculas de água em várias direções (*AlexanderA.L, et al., 2007*). A Tractografia é uma técnica baseada na imagem por tensor de difusão que permite rastrear as vias de fibras neurais no cérebro. Ela é usada para mapear e visualizar as conexões entre diferentes áreas cerebrais, revelando como as

estruturas se interconectam (*Mehmet Kocak, 2021-MSD*). Através da tractografia in vivo, é possível estimar os trajetos das fibras nervosas e criar representações tridimensionais dos tratos de substância branca, conhecidos como tratos de fibras. Isso pode fornecer informações valiosas sobre a conectividade estrutural do cérebro, permitindo aos pesquisadores estudar como diferentes áreas do cérebro se comunicam e interagem umas com as outras (*Joseph Yuan & Mou Yang, et al., 2021*).

Um outro tipo de técnica bastante utilizada para estudar a estrutura do cérebro é a Voxel-Based Morphometry (VBM), que permite comparar a densidade e o volume de matéria cinzenta e branca em diferentes áreas do cérebro. Essa técnica é útil para identificar padrões de mudanças na estrutura cerebral associadas a diferentes condições ou idades (*Mehmet Kocak, 2021-MSD*). Esta técnica é utilizada para estudar a integridade estrutural do cérebro pois permite quantificar as alterações na macroestrutura/volume do cérebro (*Wright, et. al., 1995*).

Essas são apenas algumas das muitas metodologias de neuroimagem disponíveis para investigar a integridade e conectividade estrutural do cérebro. Cada técnica oferece informações valiosas sobre diferentes aspectos da organização cerebral, e a combinação delas pode levar a uma compreensão mais completa das complexas redes neurais e suas alterações ao longo do envelhecimento, bem como em várias condições neurológicas.

### ***1.3 – Integridade e Conectividade Funcional :Metodologias de Neuroimagem***

Para investigar a integridade e conectividade funcional do cérebro, os pesquisadores utilizam várias técnicas de neuroimagem que permitem avaliar como diferentes regiões cerebrais interagem e se comunicam durante a realização de tarefas ou em repouso.

Embora a conectividade cerebral funcional seja um conceito influente na neurociência cognitiva moderna, é uma noção muito controversa. É por isso que são necessários mais esclarecimentos teóricos e metodológicos para ajudar a definir precisamente o que se entende por conectividade funcional e ajudar a enquadrar as questões associadas. As técnicas de avaliação da

conectividade cerebral variam em termos de resolução espacial e temporal. sendo que a técnica mais comumente utilizada é a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) que permite avaliar os níveis de ativação do cérebro quando se realiza tarefas cognitivas (*Walter, 2008*)

A conectividade funcional é definida como a correlação temporal entre eventos neurofisiológicos espacialmente remotos, expressa como correlação temporal entre esses eventos em grupos e áreas neuronais distribuídos (*Friston, 2011*).

A Imagem por ressonância magnética Funcional (fMRI) mede as variações no fluxo sanguíneo cerebral relacionadas à atividade neural. Ela é usada para mapear a atividade funcional do cérebro em resposta a diferentes estímulos ou durante a execução de tarefas. Trata-se de uma ferramenta de extrema relevância, desempenhando um papel fundamental tanto na neuropsicologia clínica quanto nas neurociências cognitivas. Na área clínica, seu principal uso reside na identificação e mapeamento de regiões funcionais (*Armony, et. al., 2012*). A grande vantagem da fMRI consiste na sua resolução espacial no sentido de permitir identificar com elevada precisão espacial as regiões neurais que ativam durante a performance cognitiva; não obstante a sua maior desvantagem é a reduzida resolução espacial devido a lentidão da resposta do sinal BOLD a estímulos sensoriais (*Seiji, 2012*).

Também é possível usar a fMRI em estado de repouso para investigar a conectividade funcional entre diferentes regiões cerebrais (*Wishart, et al., 2002*). A Conectividade Funcional em estudo Repouso (cuja sigla comum é a rs-fMRI) envolve a análise da atividade cerebral espontânea enquanto o sujeito está em repouso, sem realizar nenhuma tarefa específica. Através de técnicas como fMRI em repouso, os pesquisadores identificam padrões de conectividade funcional entre diferentes áreas cerebrais, permitindo a detecção de redes de conectividade, como a "*Default Mode Network*" (DMN) (Rede de Modo Padrão). (*Mehmet Kocak, 2021-MSD*).

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) pertence à categoria de exames de cintilografia. Nesse método, uma substância metabolicamente relevante no corpo, como glicose ou oxigênio, é

marcada com um radionuclídeo, formando o que chamamos de marcador radioativo. Este marcador tende a se acumular em regiões específicas do organismo. Em geral, a acumulação é maior em tecidos mais metabolicamente ativos (aqueles que consomem mais glicose ou oxigênio), resultando em uma maior emissão de radiação. As imagens obtidas revelam níveis variados de atividade através de uma paleta de cores, permitindo uma avaliação funcional dos tecidos e a detecção de qualquer atividade anormal em relação aos tecidos normais. No entanto, a PET não oferece a mesma capacidade de visualização de detalhes anatômicos e estruturais que a Tomografia Computadorizada (TC) ou a Ressonância Magnética (RM). (*Mehmet Kocak, 2021-MSD*).

A Eletroencefalografia (EEG) mede a atividade elétrica do cérebro através de eletrodos colocados no couro cabeludo, enquanto a Magnetoencefalografia (MEG) mede a atividade magnética gerada pelas correntes elétricas cerebrais. Ambas as técnicas oferecem alta resolução temporal, permitindo a observação de mudanças rápidas na atividade cerebral. Elas são frequentemente usadas para estudar a conectividade funcional e sincronização entre diferentes áreas cerebrais (*Niedermeyer, et al., 2004*), (*Hämäläinen, et al., 1993*).

A Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), embora não seja uma técnica de neuroimagem no sentido tradicional, a TMS envolve a aplicação de pulsos magnéticos no couro cabeludo para modular a atividade cerebral.

É uma técnica não invasiva amplamente aplicada tanto em diagnóstico quanto em terapia, que utiliza campos magnéticos para estimular áreas específicas do cérebro por meio de indução eletromagnética, gerada por um dispositivo denominado "bobina" e posicionado próximo à cabeça do paciente. Desde sua criação em 1985, a TMS tem se firmado como uma ferramenta de grande valor na pesquisa neurocientífica. Ela é empregada no diagnóstico para avaliar a comunicação entre o cérebro e os músculos, possibilitando a detecção de danos, lesões e outros distúrbios neurológicos. Além disso, a TMS é utilizada para investigar as relações funcionais entre várias áreas cerebrais, incluindo a capacidade de interromper temporariamente a atividade em uma região específica, a fim de avaliar seus efeitos em outras partes do cérebro. (*S. Groppa, et al., 2012*)

Estudos sugerem que a conectividade estrutural e funcional, estão intimamente relacionados embora a extensão em que isso ocorre pode variar substancialmente (*Honey, et al., 2010*). Nesse sentido, pode-se relacionar diretamente as avaliações estruturais/microestruturais e funcionais (*Zatorre, et al., 2012*). Muitos estudos seguiram essa metodologia combinando DTI com fMRI. A combinação dessas duas abordagens pode fornecer uma compreensão mais abrangente das interações entre a estrutura e a função do cérebro. (*Bennett & Rypma, 2013*).

Estas são algumas das principais metodologias de neuroimagem utilizadas para investigar a integridade e conectividade funcional do cérebro. Combinando essas técnicas, os pesquisadores podem obter uma visão mais completa dos padrões de atividade cerebral e das interações entre diferentes áreas do cérebro durante processos cognitivos, em repouso e em resposta a estímulos específicos.

#### ***1.4 - Associação entre Envelhecimento e Conectividade/Integridade Estrutural***

Muitos autores e pesquisadores afirmam que o envelhecimento está associado a uma diminuição na conectividade estruturais das redes neuronais. Essa ideia está enraizada em uma série de estudos que investigaram como as mudanças cerebrais relacionadas à idade afetam a comunicação entre diferentes regiões cerebrais. O envelhecimento pode levar à desorganização e à redução da conectividade estruturais em redes cerebrais, afetando as interações entre diferentes regiões (*Andrews-Hanna, et al., 2007*).

Em meados de 2009, Meunier e sua equipe explora como a organização modular das redes cerebrais muda com a idade, sugerindo que as mudanças no envelhecimento podem afetar a conectividade estrutural (*Meunier, et. al., 2009*). Na sequência, surge a ideia de que o envelhecimento está correlacionado com uma diminuição na conectividade estrutural, especialmente nas regiões do "modo padrão" do cérebro (*Grady, et. al., 2010*). Pesquisas demonstram que a especificidade da conectividade estrutural diminui com a idade, sugerindo uma redução na eficiência das redes neuronais (*Geerligts, et. al., 2014*). Em um estudo realizado em

2017, foi possível observar que com os efeitos do envelhecimento existe a diminuição na conectividade em adultos mais velhos (*Ferreira, et. al., 2017*).

#### **1.4.1 -Perda de Neurônios**

As perdas de neurônios, conhecidas como neurodegeneração, são um campo extenso de pesquisa com muitos autores que contribuíram para nossa compreensão sobre o assunto, não poderia deixar de citar o médico alemão Alois Alzheimer, que publicou em 1907 o artigo intitulado “*A characteristic serious disease of the cerebral cortex*” onde apresenta os achados anatomopatológicos e clínicos e de um caso interessante, onde descreveu pela primeira vez a doença que leva seu nome, a Doença de Alzheimer. Seu trabalho pioneiro ajudou a lançar as bases para a compreensão das perdas de neurônios e as características neuropatológicas da doença. (*Rainulf, 1995*).

A morte celular neuronal desempenha um papel em muitas doenças neurodegenerativas crônicas com a perda de subconjuntos particulares de neurônios. A perda dos neurônios ocorre durante um período de muitos anos, o que pode tornar os modos de morte celular e os fatores iniciadores difíceis de deter. (*Adrienne, 2008*)

A morte dos próprios neurônios tem sido implicada como uma possível causa de perda de volume de massa cinzenta e branca, sendo prejudicial, dada a divisão celular pouco frequente e a oportunidade de as mutações se acumularem (*Uttara, et. al., 2009*).

#### **1.4.2 - Proteína b-amilóide e a perda de volume de massa cinzenta no envelhecimento normal**

Descobriu-se que a proteína b-amilóide se acumula no cérebro de todos os pacientes com DA, e tem sido proposto para causar DA através da morte neuronal. Sua presença elevada em pacientes com comprometimento cognitivo leve prediz a conversão para DA (*Pike, et al., 2007*).

Nos últimos anos, radiotraçadores que identificam placas de b-amilóide usando scanners de tomografia por emissão de pósitrons (PET), permitiram o estudo da presença da proteína em idosos cognitivamente intactos. A proteína b-amilóide é encontrado no córtex de até 20% a 30% dos adultos normais (*Rodrigue, 2009*). Um estudo realizado em 2008, mostrou uma associação entre envelhecimento, altos níveis de b-amilóide e diminuição nos volumes do hipocampo e declínio de memória episódica. Este achado sugere que a b-amilóide pode ser um insulto precoce para o desenvolvimento da DA e que a perda de volume cortical leva à mudança clínica. Assim, a b-amilóide pode se acumular nos cérebros com o envelhecimento e em alguns casos quando depositada em elevadas quantidades, pode sinalizar alto risco para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo e conseqüentemente para a DA (*Clifford, et al., 2008*).<sup>24</sup>

### ***1.4.3 - Atrofia Neuronal e Sináptica***

Apesar das numerosas teorias que explicam a perda neuronal, o declínio no volume da substância cinzenta e branca em adultos mais velhos é melhor explicado não só pela morte dos próprios neurônios, mas por uma diminuição em seu tamanho e no número de conexões entre eles (*Resnick.-2003*). Essa redução na densidade sináptica está bem documentada em adultos mais velhos e, de acordo com o modelo criado por Terry e Katzman, um adulto cognitivamente normal com 130 anos, terá uma densidade sináptica equivalente a alguém com DA (*Terry & Katzman, 2001*). Os neurônios sofrem alterações morfológicas com o envelhecimento, incluindo uma diminuição na complexidade da arborização dendrítica, diminuição do comprimento do dendrito e diminuição das espinhas neuríticas (os principais locais para sinapses excitatórias). Essas alterações morfológicas provavelmente contribuem diretamente para a redução da densidade sináptica (*Dickstein, 2007*)

#### ***1.4.4 - Declínio no Volume de Substância Cinzenta e Branca***

O volume de massa cinzenta começa a diminuir após os 20 anos de idade, sendo que a quantidade da atrofia, mais proeminente ocorre no córtex pré-frontal (*Terry & Katzman, 2001*). As alterações relacionadas à idade nos lobos temporais são mais moderadas e envolvem decréscimos no volume do hipocampo (*Raz, et.al., 2004*). O córtex entorrinal, que serve como um centro de retransmissão entre o hipocampo e as áreas de associação, foi relatado sofrer diminuições precoces de volume na demência de Alzheimer (DA), mas não no envelhecimento normal (*Braak & Braak, 1996*).

Alguns estudos sugerem que diminuições no volume da substância branca, são maiores do que as da massa cinzenta com o aumento da idade (*Salat, et. al., 1999*).<sup>25</sup>

Essa perda de substância branca tem sido estudada com técnicas de imagem muitas vezes, mas essas investigações têm sido limitadas pelo baixo número de controles "normais" (*Sullivan, et al., 1990*). Em um estudo usando métodos morfométricos a partir de dados de autópsia de indivíduos neurologicamente normais, houve uma diminuição de 16% a 20% no volume de substância branca em indivíduos com mais de 70 anos em comparação com indivíduos mais jovens. Esse encolhimento da substância branca foi observado no giro pré-central, giro reto e corpo caloso, áreas que demonstraram declínios inferiores a 6% no volume de massa cinzenta (*Meier, et al., 1992*). Esses achados foram apoiados por outros pesquisadores como Rogalski e colegas que descreveram que a substância branca parahippocampal estava diminuída, levando à diminuição da comunicação com as estruturas do hipocampo e sugerindo um possível mecanismo para o declínio da memória associado à idade (*Rogalski, et al., 2012*).

#### ***1.4.5 -Declínio na Microestrutura da Substância Branca***

Como mencionado anteriormente, a imagem do tensor de difusão (DTI) permite medir as alterações na microestrutura da substância branca relacionadas ao envelhecimento normal, analisando a difusão de moléculas de água nos tecidos nervosos (*Pierpaoli & Basser, 1996*). Os índices DTI de

AF e difusividade média (MD), são frequentemente utilizados para avaliar a estrutura das fibras da substância branca (Westlye, et al., 2010). Diferentes parâmetros refletem diferentes aspectos da microestrutura da substância branca. A AF é uma medida da diretividade total das moléculas de água associada a integridade axonal, que pode ser usada para caracterizar a capacidade das moléculas de água de se difundirem numa direção preferencial ao longo de feixes de fibras da substância branca (Peter & Carlo, 2011). O termo MD é o grau médio de difusão das moléculas de água em diferentes direções. Redução no valor de AF e aumentos no valor de MD são comumente sinônimos de envelhecimento e são consequência de atrofia e degeneração axonal (Rogalski et al., 2012).

Muitos estudos recorrendo a DTI têm demonstrado que, com o aumento da idade, a AF da substância branca diminui de uma forma relativamente dispersa, em áreas e fascículos da substância branca como o corpo caloso, região frontal profunda, região frontal inferior, orbital medial, fórnix, membro anterior da cápsula interna, cápsula externa, cíngulo anterior, fascículo longitudinal inferior e tratos cerebelares (Salat et al., 2005). Em outros estudos, O'Sullivan (2001) e colegas mostraram que os declínios relacionados à idade na integridade do trato da substância branca são mais acentuados na substância branca anterior e estão associados a déficits na função executiva (O'Sullivan et al.-2001). Por seu turno, Madden et al 2009 mostraram que a perda de integridade da porção central do corpo caloso pode mediar o declínio cognitivo relacionado à idade.

### ***1.5 - Associação entre Envelhecimento e Conectividade Funcional***

Pesquisas evidenciam sobre o efeito deletério do envelhecimento através da perda de conectividade funcional em uma grande e dispersa sub-rede do cérebro.

Como mencionado anteriormente, a imagem por ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) é uma das técnicas de neuroimagem mais utilizadas para estudar a Conectividade Funcional (CF) do cérebro e tem sido utilizada em combinação com a teoria dos grafos para estudar o conectoma funcional humano na saúde e na doença (Zhang, et al., 2019). Experimentos sobre a associação entre o envelhecimento e a Conectividade Funcional em várias

redes cerebrais, como a rede de modo padrão (default mode network-DMN), rede de saliência, rede executiva, rede frontoparietal e a conectividade inter-rede, demonstram que a diminuição da conectividade funcional com o envelhecimento, está associado ao declínio cognitivo (*Onoda & Yamaguchi , 2012*). Ao nível do conectoma, há evidências de que as conexões de longo alcance são impactadas negativamente pelo envelhecimento, enquanto a conexão de curta duração pode exibir CF mais alta com o envelhecimento (*Sala-Llonch, et al., 2014*).

Estes estudos de Sala-Llonch (2014), sugerem que as conexões de longo alcance, que envolvem áreas cerebrais distantes, muitas vezes mostram maior vulnerabilidade às mudanças relacionadas ao envelhecimento, incluindo a diminuição da eficiência dessas conexões e a perda de integridade estrutural, o que pode afetar a comunicação entre diferentes partes do cérebro. Por outro lado, as conexões de curto alcance, que envolvem áreas cerebrais próximas, podem exibir um aumento na conectividade funcional com o envelhecimento. Isso pode ser uma adaptação compensatória do cérebro para manter um certo nível de processamento e função em face das mudanças na conectividade de longo alcance. Essas observações são consistentes com o conceito de que o envelhecimento pode levar a uma reorganização das redes cerebrais, com algumas conexões se tornando mais fortes e outras se enfraquecendo. Isso pode ter implicações para funções cognitivas e comportamentais (*Cabeza, et al., 2018*)

A teoria dos grafos ao comparar indivíduos mais velhos com os mais jovens tem fornecido insights valiosos sobre as mudanças na organização da rede cerebral relacionadas ao envelhecimento, trata-se de uma abordagem matemática para representar e analisar as conexões entre elementos em uma rede complexa, como o cérebro humano. Estudos comparativos entre indivíduos mais velhos e mais jovens, utilizando a teoria dos grafos, têm mostrado que o envelhecimento está associado à diminuição da eficiência da rede nas regiões frontal, parietal e temporal e a um rearranjo na organização modular do cérebro (*Achard & Bullmore, 2007*), isso significa que as conexões entre as regiões podem mudar, possivelmente como uma adaptação para compensar as mudanças na eficiência da rede.

### ***1.6 - Associação entre educação, cognição e conectividade cerebral no envelhecimento***

Muitos estudos têm investigado como o nível educacional de um indivíduo está relacionado ao funcionamento cognitivo e às características da conectividade cerebral à medida que envelhecem.

O papel protetor da educação sobre as alterações patológicas ou relacionadas à idade na cognição é um conceito importante na pesquisa sobre o envelhecimento cerebral e suas influências na função cognitiva. Vários estudos têm demonstrado que níveis mais altos de educação podem ter efeitos positivos na preservação das funções cognitivas ao longo do envelhecimento e podem atuar como um fator de proteção contra declínios cognitivos patológicos. (*Daffne, 2011*)

Estudos epidemiológicos têm encontrado uma associação entre níveis mais altos de escolaridade e uma menor prevalência de demência em idosos. Essa descoberta está em linha com a ideia da reserva cognitiva, que sugere que a educação e o envolvimento intelectual podem fornecer uma espécie de "reserva" que protege o cérebro contra os efeitos negativos do envelhecimento e da doença (*Meng & D'Arcy, 2012*). A pesquisa de Meng & D'Arcy (2012) contribuiu para o crescente corpo de evidências que destaca a importância da educação e da reserva cognitiva na preservação da função cognitiva e na redução do risco de demência. Esses achados têm implicações significativas para a promoção do envelhecimento saudável e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção da demência.

A relação entre o melhor desempenho em testes cognitivos e uma taxa de declínio cognitivo mais lenta em idosos com maiores níveis de escolaridade é um achado consistente na pesquisa sobre envelhecimento cognitivo e educação. Os estudos neuropsicológicos, relatam a associação entre níveis mais altos de escolaridade e melhor desempenho cognitivo, além de uma redução da taxa de declínio cognitivo em idosos. Esses estudos são fundamentais para destacar o papel protetor da educação e da reserva cognitiva no envelhecimento saudável. Em pesquisas realizadas foi observado que idosos com maior escolaridade tiveram melhor desempenho em testes cognitivos. (*Plassman, et*

*al.*, 1995). Outros pesquisadores descobriram que idosos com maior escolaridade tiveram melhor desempenho em testes cognitivos e também um declínio cognitivo mais lento (*Wilson, et al.*, 2009).

O envelhecimento normal é caracterizado pela heterogeneidade interindividual, com alguns indivíduos apresentando um declínio acentuado (cognitivo), enquanto outros evidenciam cognição relativamente preservada (*MacDonald, et al.*, 2003).

A escolaridade e a reserva cognitiva (RC) são fatores cruciais que podem contribuir para a heterogeneidade das mudanças cognitivas observadas durante o envelhecimento e em relação a patologias cerebrais (*Stern, 2020*). Stern é um renomado pesquisador que tem estudado extensivamente a reserva cognitiva e seu papel na saúde cerebral ao longo da vida. Ele desenvolveu o conceito de reserva cognitiva e tem feito contribuições significativas para a compreensão de como fatores como educação, engajamento intelectual e atividades cognitivamente estimulantes podem afetar a preservação das funções cognitivas e a mitigação do declínio cognitivo relacionado à idade e à patologia cerebral (*Stern, 2002*).

A reserva cognitiva é construída ao longo da vida por meio de experiências educacionais, atividades intelectualmente estimulantes, engajamento social e outros fatores que desafiam o cérebro. Indivíduos com alta reserva cognitiva podem preservar suas funções cognitivas mesmo quando o cérebro sofre mudanças relacionadas à idade ou à doença. A reserva cerebral, por outro lado, refere-se à capacidade estrutural do cérebro de compensar danos ou perdas em determinadas regiões devido a fatores como envelhecimento ou patologia. Isso significa que o cérebro possui uma certa capacidade de realocar funções ou reorganizar redes neurais para manter a função global, mesmo quando partes específicas do cérebro são afetadas. A reserva cerebral é um aspecto mais relacionado à flexibilidade da estrutura cerebral (*Valenzuela, et al.*, 2006). Em resumo, a reserva cognitiva está mais ligada à experiência de vida, ao aprendizado e ao engajamento mental, enquanto a reserva cerebral está relacionada à capacidade do cérebro de se adaptar a danos ou mudanças estruturais.

Ambos os conceitos estão relacionados à preservação do funcionamento cognitivo e à promoção do envelhecimento cerebral saudável.

Isso significa que indivíduos com níveis mais elevados de educação, envolvimento em atividades cognitivamente estimulantes e maior experiência intelectual podem ter um "colchão" cognitivo que lhes permite manter funções cognitivas mais estáveis, mesmo quando há mudanças cerebrais relacionadas ao envelhecimento ou à doença (*Stern, et. al., 2020*).

Além disso, a reserva cognitiva também pode envolver a capacidade do cérebro de usar estratégias compensatórias, recrutando áreas alternativas ou usando circuitos cerebrais de maneira mais eficaz para atender às demandas cognitivas. As estratégias compensatórias no cérebro são abordagens que os indivíduos podem adotar para superar dificuldades cognitivas, muitas vezes causadas por envelhecimento ou doenças neurodegenerativas. Essas estratégias envolvem aproveitar áreas preservadas do cérebro ou recrutar outras regiões para executar funções prejudicadas (*Grady, et. al., 1994*). Reuter-Lorenz (2010), examinaram como a prática pode levar a mudanças nas estratégias compensatórias em adultos mais velhos. Eles descobriram que, à medida que os adultos mais velhos ganhavam mais experiência em uma tarefa, eles podiam ajustar suas estratégias de maneira mais eficaz.

Estudos mais focado na vertente neuronal/neuroimagem funcional, demonstram que idosos com maior escolaridade evidenciam cérebros maiores e níveis reduzidos de atividade cerebral durante a execução da tarefa, refletindo redes cerebrais mais eficientes (*Cristina, et al., 2009*). Em um estudo com imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) realizado por Cristina Solé-Padullés em 2009, demonstrou uma maior reserva cognitiva relacionada ao tamanho do cérebro e menor ativação durante o desempenho em tarefas neuropsicológicas, entre adultos saudáveis. Ou seja, indivíduos com maior reserva cognitiva são mais eficientes para realizar as tarefas, utilizando menos redes neurais. Já em idosos que possuem poucos recursos cognitivos, ativam mais regiões cerebrais para desempenharem-se nas tarefas, dentre elas as regiões frontotemporais, núcleos subcorticais e o cerebelo. Segundo estudos que investigam populações idosas, esse fenômeno está

associado a respostas compensatórias (*Cabeza, 2002*). Os estudos de neuroimagem e comportamental, dão suporte à relação entre a forma passiva (estrutural cerebral) e ativa (atividade cerebral) entre idosos saudáveis.

Um estudo de ressonância magnética funcional usando a vertente de estado de repouso realizado por Marques, (2015), sobre o envelhecimento saudável, revelou duas descobertas fundamentais: (i) uma redução na eficiência da conectividade funcional numa vasta rede neuronal com o envelhecimento e (ii) que a educação quantificada como o número de anos de escolaridade está associada a um aumento na eficiência da conectividade funcional. Por outras palavras, idade e/ou educação parecem produzir efeitos oposto na eficiência da conectividade neuronal tipicamente com a idade existe uma redução na eficiência da conectividade cerebral ao passo que com o número de anos de escolaridade existe um aumento na eficiência da conectividade sugerindo que maiores níveis de formação educativa poderão ter um efeito neuroprotetor ao atenuar os efeitos da idade ao nível de declínio da conectividade funcional. (*Marquês et al., 2015*)

Em resumo, o estudo da associação entre educação, cognição e conectividade cerebral no envelhecimento visa melhorar nossa compreensão das bases neurais do envelhecimento saudável, identificar formas de promover a reserva cognitiva e neuronal e desenvolver estratégias para prevenir ou mitigar o declínio cognitivo relacionado à idade.

Como podemos perceber nas pesquisas aqui apresentadas, tanto a escolaridade quanto a idade são variáveis fundamentais em estudos de normatização e análise comparativa entre grupos, especialmente em pesquisas relacionadas à cognição, neurociência e envelhecimento. Portanto, tanto a escolaridade quanto a idade são cruciais para compreender como as mudanças cognitivas e cerebrais se desenvolvem ao longo do tempo e como diferentes grupos se comparam em termos de desempenho cognitivo e funcionalidade cerebral.

### **1.7- Objetivos**

Embora exista alguma variação nos achados reportados, os estudos acima mencionados usando uma série de metodologias de avaliação neuropsicológica e neuroimagem funcional e estrutural, parecem sugerir que o envelhecimento está associado a um declínio na capacidade cognitiva e na alteração da integridade/conectividade funcional e estrutural do cérebro, de uma forma relativamente generalizada (*Sole-Padulles, et al., 2009*). Por outro lado, altos níveis de educação parecem estar associados a um aumento na força da conectividade cerebral e como tal teóricos sugerem que altos níveis de educação escolar parecem ter em efeito neuroprotetor ao atenuar os efeitos de envelhecimento na deterioração da integridade neuronal. (*Marques et al., 2015*)

É interessante notar que a maioria dos estudos que examinam a associação entre educação e conectividade cerebral baseiam-se em métodos de neuroimagem funcional, como a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) (*Cristina, et.al., 2009*) (*Marques, et al., 2005*). Ainda que os estudos de neuroimagem funcional forneçam informações valiosas sobre os padrões de atividade cerebral associados a diferentes níveis de educação, é importante reconhecer que a relação entre educação e conectividade estrutural é uma área menos explorada na pesquisa.

Embora haja uma necessidade de mais pesquisa nesta área, alguns estudos estão começando a fornecer insights sobre como a educação pode influenciar não apenas a conectividade funcional, mas também a conectividade estrutural do cérebro (*Stern, 2020*). Isso é importante para uma compreensão abrangente dos efeitos da educação na saúde cerebral ao longo do tempo.

O presente estudo foca-se na conectividade estrutural/microestrutural (recorrendo para o efeito a metodologia de neuroimagem por tensor de difusão) e pretende testar (i) associações entre a idade e medidas de eficiência de conectividade estrutural, (ii) associações entre a educação, quantificada, como o número de anos de escolaridade e eficiência conectividade estrutural. Tal como reportado em estudos de conectividade funcional a presente tese pretende testar a hipótese de que elevados níveis de escolaridade aumentam a eficiência da conectividade estrutural e como

tal possuem um papel neuroprotetor ao atenuar e mitigar os efeitos da idade na deterioração da conectividade estrutural.

Na presente dissertação, optamos por testar a conectividade do cérebro de uma forma generalizada (e não com base em sub-redes específicas) tendo em consideração estudos prévios de neuroimagem que tipicamente apontam para alterações neuronais em regiões relativamente dispersas com o envelhecimento (*Onoda & Yamaguchi, 2012*) (*Raz, et al., 2005*)

## **PARTE II – Metodologia**

### ***2.1.- Participantes***

Um total de 57 voluntários saudáveis (29 homens e 28 mulheres, com idades entre 23 e 79 anos) foram recrutados para participar do estudo. Os indivíduos tinham visão normal ou corrigida e não tinham histórico de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Todos os participantes foram submetidos à avaliação com o teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (*Ziad; et. al., 2005*) para triagem e exclusão de comprometimento cognitivo. Os participantes foram excluídos do estudo quando o desempenho no teste MoCA ficou abaixo de 2 desvios padrão da respectiva média de acordo com a idade e escolaridade do indivíduo. Todos os participantes deram o seu consentimento informado por escrito para o estudo, de acordo com a Declaração de Helsinque, e a aprovação foi obtida pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

### ***2.2.- Aquisição de dados de neuroimagem***

Os dados de imagem por ressonância magnética foram adquiridos em um scanner 3 Tesla Siemens Magnetom TrioTim no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS) usando uma bobina de cabeça de 12 canais. A sessão começou com uma sequência de aquisição anatômica 3D (rapid gradient-echo) ponderada em T1 com resolução de voxel de  $1,0 \times 1,0 \times 1,0$  mm, tempo de repetição (TR) 2.530 ms, tempo de eco (TE) 3,42 ms e campo de visão (FOV)  $256 \times 256$  mm. A sequência anatômica/T1 compreendeu 176 volumes, um ângulo de inclinação de  $7^\circ$  e um tempo de inversão de 1.100 ms.

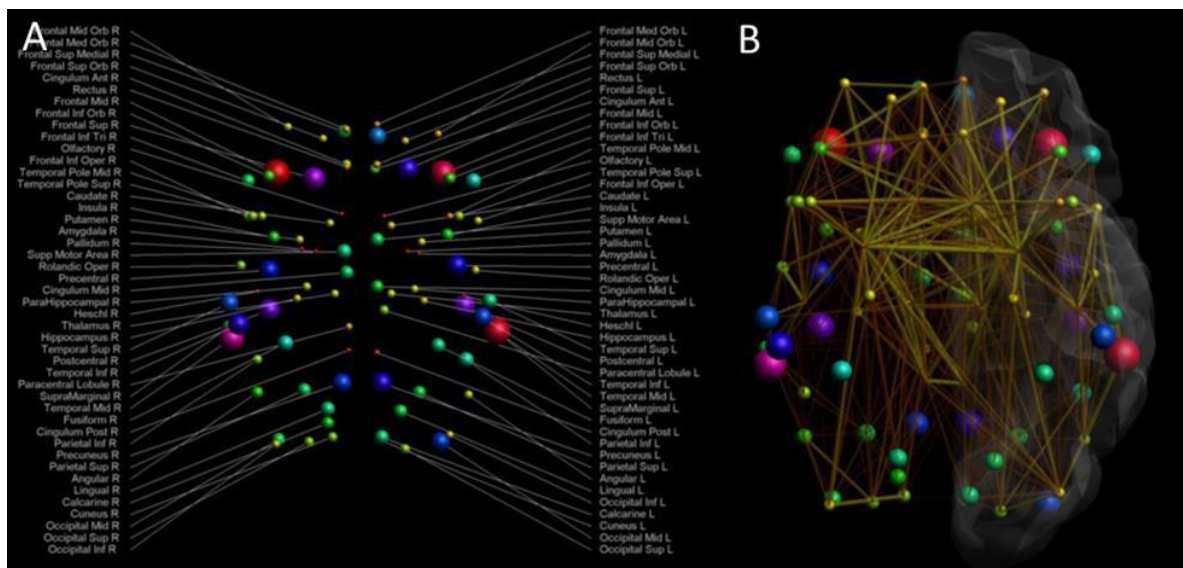
O protocolo também incluiu uma sequência de imagem por tensor de difusão (DTI) com os seguintes parâmetros: TR/TE = 7.800/90 ms, número de excitações = 1, matriz =  $96 \times 96 \times 63$  cortes axiais contíguos, resolução de voxel isotrópico =  $2 \times 2 \times 2$  mm<sup>3</sup>, largura de banda = 1.628 Hz/pixel, espaçamento de eco = 0,72 ms, 63 direções não colineares, um scan sem medida de difusão ( $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>,  $b_0$ ) e valor  $b = 1.000$  s/mm<sup>2</sup>).

### ***2.3.- Processamento de dados DTI e reconstrução de rede neuronal***

As imagens por ressonância magnética por tensor de difusão foram corrigidas para o movimento do sujeito, distorções induzidas por correntes e deformações EPI (*Echo Planar Imaging*), registrando cada volume de imagem DTI nas imagens anatômicas ponderadas em T1 de alta resolução (*Soares et al., 2013*) com reorientação apropriada dos vetores de codificação usando o software ExploreDTI (*versão 4.8.6*). (*Leemans, et al., 2009*).

As fibras de substância branca da rede cerebral foram reconstruídas usando uma abordagem de tractografia determinística. (*Basser, et.al., 2000*)

De seguida, as fibras/tratos de substância branca foram parceladas usando o AAL (rotulagem anatômica automatizada) atlas (*Tzourio-Mazoyer, et al., 2002*). Este procedimento de definição dos nós, teve com base a intersecção de dados DTI com um template anatómico MNI parcelado usando o AAL atlas. Usando este procedimento, obtivemos 90 regiões corticais e subcorticais (45 para cada hemisfério excluindo o cerebelo). Cada região de interesse do AAL atlas representa um nó da rede (Figura 1A). Considera-se que dois nós AAL  $i$  e  $j$  se encontram conectados quando um tracto de fibras estiver presente com 2 terminais localizados nessas regiões. Uma matriz de conectividade binária  $90 \times 90$  foi obtida para cada sujeito (Figura 1B). Cada aresta de conexão foi calculada com base no número total de feixes/tractos compondo essa mesma conexão e teve com base/peso a AF.36



**Figura 1.** Ilustração da reconstrução de rede de imagem por tensor de difusão (A) 90 regiões cerebrais corticais e subcorticais, excluindo o cerebelo foram obtidas através de parcelamento de regiões/nodos cerebrais usando o AAL atlas e posterior co-registro com imagem de tensor de difusão (B) O número de conexões entre quaisquer 2 regiões do atlas AAL foi calculado resultando em uma matriz de conectividade 90 X 90. A matriz pode ser visualizada como um gráfico, composto por nós (áreas do cérebro) e arestas (conexões da substância branca). Para cada sujeito, medidas de conectividade global foram calculadas.

#### 2.4.- Extração de medidas da teoria de grafos

Após obter as matrizes de conectividade para cada sujeito, foram extraídas medidas de conectividade da rede neuronal (i.e. medidas de eficiência global) usando o software a brain connectivity toolbox em Matlab (Mikail, 2010). De uma forma geral, quanto maior a eficiência global da rede neuronal maior o número de conexões a curta distância entre os vários pares de nós da rede neuronal e consequentemente maior integração da rede neuronal (i.e. maior “força” de conectividade). (Mikail, 2010)

#### 2.5 - Análise estatística

Numa primeira instância teste Shapiro Wilk foi realizado para testar a normalidade da variável dependente: eficiência global da rede neuronal.

De seguida análises de correlação foram realizadas para teste de associações entre (i) idade e a eficiência global e (ii) educação e eficiência global

As mesmas análises foram realizadas por via de correlações parciais controlando as variáveis como a idade e educação

### PARTE III – Resultados

Como mencionado acima, o pressuposto de normalidade foi averiguado pelo teste Shapiro-Wilk, que demonstrou uma distribuição não normal da eficiência global ( $W(57) = 0,958$ ,  $p = 0,044$ ). Dessa forma, foram realizadas análises de correlação de Sperman.

**Tabela 1**  
*Correlação entre Eficiência Global, Idade e Anos de Educação*

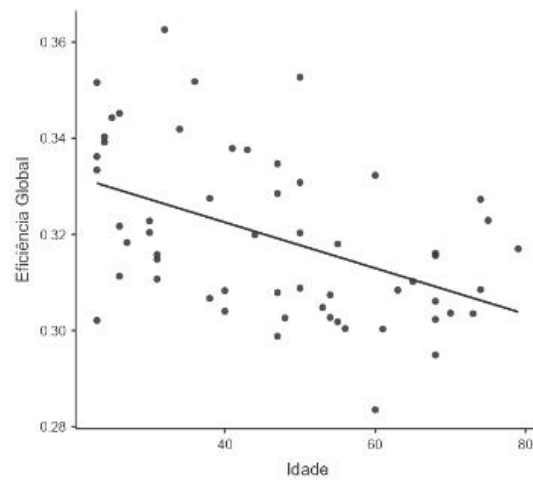
	M	DP	1	2	3
1. Eficiência global	0,32	0,02	1	-0,393*	0,186
2. Idade	46,77	16,86	-	1	0,388*
3. Anos de Educação	15,11	3,72	-	-	1

Nota: \* $p < 0,01$

#### 3.1 - Associações entre Idade e Conectividade Estrutural

Os resultados da análise de correlação Sperman demonstraram uma associação negativa entre a idade e a eficiência global da conectividade ( $\rho = -0,471$ ,  $p < 0,01$ ). (Figura 2). Numa segunda instância, correlação parcial de Sperman demonstrou que a associação entre a idade e eficiência global se manteve, controlando para a variável educação ( $\rho = -0,393$ ,  $p < 0,01$ ),

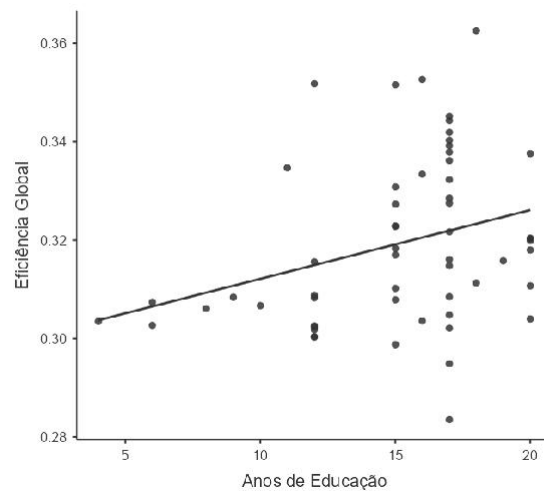
Como tal, os resultados demonstram que com a idade existe uma diminuição da eficiência global na rede neuronal.

**Figura 2-** Gráfico de Dispersão entre Eficiência Global e Idade

### 3.2 - Associações entre a Educação e Conectividade Estrutural

Os resultados da análise de correlação Serman demonstraram uma associação positiva entre a educação e a eficiência global da conectividade ( $\rho = 0,334$ ,  $p = 0,01$ ) (Figura 3).

Ou seja, a eficiência da conectividade estrutural aumenta com a educação/anos de escolaridade.

**Figura 3** - Gráfico de Dispersão entre Eficiência Global e Anos de Educação

No entanto, a correlação entre educação e conectividade estrutural perdeu significância quando a variável idade foi introduzida como co-variável ( $\rho = 0,186$ ,  $p = 0,170$ ), ou seja, as associações positivas entre educação e eficiência global parecem não ser independentes da idade, o que questiona a validade da primeira análise entre educação e conectividade.

## Discussão

Vale ressaltar que cada estudo é único em sua metodologia e população de estudo, e as generalizações devem ser feitas com cuidado. Este trabalho destacou os efeitos da educação na conectividade estrutural no envelhecimento saudável.

O envelhecimento é um processo natural que está associado a alterações na estrutura e na função do cérebro. Essas alterações podem impactar a maneira como o cérebro processa informações e executa funções cognitivas (*Cabeza et al., 2017*).

Uma característica notável do envelhecimento é a grande variação nas trajetórias do desempenho cognitivo entre os indivíduos. Embora o envelhecimento esteja, de uma forma geral, associado ao declínio na função cognitiva e integridade neuronal, existe sempre heterogeneidade entre sujeitos que pode em parte ser fruto de heterogeneidade ao nível de constructos sociodemográficos. (*Habib, et al., 2007*)

Deste modo, vários fatores podem contribuir para a variabilidade interindividual no envelhecimento cognitivo e cerebral. Um maior nível de educação formal pode ter um efeito protetor contra o declínio cognitivo e cerebral relacionado à idade. (*Habib, et al., 2007*). A atividade física regular pode estar associada a um melhor funcionamento cognitivo e cerebral em idades mais avançadas. (*Josefsson et al., 2012*). Aspectos psicossociais, como o humor (*Santos et al., 2014*) e a interação social (*Paulo, et al., 2011*), também podem influenciar o envelhecimento cognitivo e cerebral. (*Santos, et al., 2014*). A genética e o ambiente em que uma pessoa vive também desempenham papéis importantes na determinação das diferenças individuais no envelhecimento neuronal. (*Barter & Foster, 2018*)

O avanço das técnicas de neuroimagem possibilitou o estudo da estrutura e função do cérebro envelhecido e o número de estudos explorando as relações entre os efeitos do envelhecimento no

cérebro e na cognição é crescente. Além disso a adoção de técnicas de neuroimagem permite determinar o impacto de diferentes variantes (e.g. psiquiátricas, educacionais, físicas, genéticas) no envelhecimento saudável do cérebro

Neste sentido, as associações entre idade, educação e conectividade cerebral têm sido uma área de interesse crescente na pesquisa neurocientífica. Estudos nessa área buscam entender como esses fatores estão inter-relacionados e como podem influenciar o envelhecimento saudável do cérebro. À medida que a população envelhece, compreender como a educação afeta a conectividade cerebral pode ter implicações importantes para intervenções e prevenção de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. Se a educação for identificada como um fator de proteção da conectividade cerebral, isso pode fornecer uma base científica para políticas públicas relacionadas à educação e envelhecimento, incluindo iniciativas para aumentar o acesso à educação ao longo da vida e melhorar a qualidade da educação em todas as idades. Como mencionado anteriormente, o, a educação está positivamente correlacionada com a reserva cognitiva, ou seja, a capacidade do cérebro de lidar com o envelhecimento e a doença. Por exemplo, estudos de neuroimagem (em particular de neuroimagem funcional) demonstram que maiores níveis de formação educativa estão associados a um aumento na eficiência de conectividade funcional entre diferentes regiões durante o envelhecimento, sugerindo assim, que a educação tem um papel fundamental na neuroproteção, contribuindo para a heterogeneidade do envelhecimento cerebral (*e.g. Marques, et al., 2015*).

Adotando metodologia de neuroimagem por tensor de difusão, o objetivo do presente estudo, foi o de testar se a educação poderá ter um efeito neuroprotetor na conectividade microestrutural no sentido de corroborar os achados prévios que tipicamente recorrem a metodologias de neuroimagem funcional. (*e.g. Marques, et al., 2015*).

De acordo com os resultados do presente estudo, foi observado que a eficiência global da conectividade cerebral e estrutural, diminui à medida que as pessoas envelhecem,

independentemente dos anos de educação que elas tenham cursado. Isso significa que, conforme a idade avança, há uma tendência geral de redução na eficiência da rede de conexões cerebrais em relação à integração e comunicação entre diferentes regiões cerebrais.

A diminuição na eficiência global na rede neuronal com a idade está alinhada com muitos estudos anteriores que também relataram mudanças na conectividade cerebral estrutural e funcional com o envelhecimento. Isso pode estar relacionado a processos naturais de envelhecimento, como a redução da plasticidade cerebral e a perda de neurônios, que podem afetar a eficiência das redes neurais (*Kandel, 2001*).

A correlação negativa entre a idade e a eficiência global, apresentada no estudo, sugere que à medida que as pessoas envelhecem, a eficiência da conectividade cerebral diminui. Isso pode estar relacionado a processos de envelhecimento normais que afetam a integridade das fibras de substância branca e a comunicação entre diferentes áreas do cérebro.

Os resultados da presente pesquisa, também demonstrou que os anos de educação, por sua vez, demonstram uma relação positiva com a eficiência global. No entanto é importante mencionar que as associações entre educação e eficiência de conectividade não sobreviveram quando controlados pela variável idade.

Estes resultados sugerem que as associações positivas observadas entre educação e conectividade estrutural numa primeira análise podem não refletir efeitos genuínos da educação na neuroproteção, mas simplesmente uma maior eficiência de conectividade nos individuais mais jovens. De facto, numa outra análise realizada foi possível verificar uma associação negativa entre idade e educação ( $r = -0.04$ ,  $p=0.003$ ) o que sugere que com o envelhecimento os níveis de educação diminuem. Isto poderá também ser o reflexo da extensão da nossa amostra que comporta indivíduos entre os 23-79 anos

É de notar que embora a educação possa oferecer proteção e vantagens em relação à saúde cerebral, ela não é a única peça do quebra-cabeça. Abordagens holísticas que consideram diversos

aspectos do envelhecimento e da saúde cerebral são essenciais para entender completamente os mecanismos envolvidos na neuroproteção.

Esses resultados são importantes para a compreensão dos efeitos do envelhecimento na conectividade cerebral e como a educação pode ou não atenuar esses efeitos. No entanto, vale a pena lembrar que a interpretação desses resultados pode ser influenciada por vários fatores, incluindo o tamanho da amostra, os métodos de análise e a população estudada.

A reserva cognitiva também pode envolver a capacidade do cérebro de usar estratégias compensatórias, recrutando áreas alternativas ou usando circuitos cerebrais de maneira mais eficaz para atender às demandas cognitivas. Isso pode explicar por que algumas pessoas com alta reserva cognitiva podem mostrar menor impacto de alterações cerebrais do que outras com menor reserva cognitiva.

Compreender como fatores individuais, como a educação, interagem com fatores contextuais, como o envelhecimento, é fundamental para desenvolver estratégias eficazes de promoção de um envelhecimento saudável e para informar políticas de saúde pública que busquem melhorar a qualidade de vida das pessoas à medida que envelhecem.

Os achados deste estudo, parecem ser inconclusivos no que se refere ao efeito neuroprotetor da educação durante o processo do envelhecimento, em parte, devido a extensão da nossa amostra. Portanto, em futuras pesquisas, é recomendável direcionar o foco para amostras com participantes a partir dos 60/65 anos, quando ocorre um declínio mais acentuado na conectividade cerebral e quando os efeitos neuroprotetores da educação podem se tornar mais relevantes.

## **Conclusão**

Os resultados do presente estudo, são interessantes e sugerem conclusões importantes sobre a relação entre eficiência global, idade, anos de educação e reserva cognitiva.

Os resultados indicam que há uma relação entre a eficiência global da conectividade cerebral e a idade. Isso sugere que, à medida que as pessoas envelhecem, há uma tendência de redução na eficiência da rede de conexões cerebrais em relação à integração e comunicação entre diferentes regiões cerebrais. Essa diminuição na eficiência global pode estar relacionada a processos normais de envelhecimento que afetam a conectividade estrutural ou funcional do cérebro.

No entanto, os resultados também indicam que os anos de educação formal não estão relacionados à eficiência global da conectividade cerebral. Isso significa que, embora a educação possa estar associada a outros benefícios cognitivos e cerebrais, ela não parece influenciar diretamente a eficiência global da rede de conexões.

Os resultados também indicam que os efeitos positivos da educação na conectividade estrutural não são independentes da idade o que poderá ser reflexo da extensão da nossa amostra

Como tal, é possível que a educação assuma papel mais relevante na neuroproteção em idades mais avançadas quando a declínio da integridade cerebral surge de forma mais abrupta.

A pesquisa científica é um campo em constante evolução, e novos estudos e autores podem emergir à medida que novas descobertas são feitas.

A relação entre educação e envelhecimento saudável, especialmente no que diz respeito à conectividade estrutural do cérebro, é um campo de estudo significativo na neuropsicologia. Vários estudos sugerem que a educação ao longo da vida pode desempenhar um papel crucial na promoção da saúde cerebral e na redução do risco de declínio cognitivo relacionado à idade.

A educação contribui para a construção da reserva cognitiva, que é a capacidade do cérebro de resistir a danos e funcionar adequadamente mesmo quando enfrenta desafios. Indivíduos com

maior nível educacional geralmente apresentam uma reserva cognitiva mais robusta, o que pode retardar o início de sintomas de demência e outras condições neuropsicológicas.

A educação influencia o desenvolvimento inicial do cérebro, incluindo a formação de redes neurais e sinapses. Essas redes continuam a ser moldadas ao longo da vida, e a estimulação cognitiva proveniente da educação contínua pode ajudar a manter e fortalecer o desenvolvimento e Manutenção das redes Neurais.

Pessoas com maior nível de educação podem ser mais capazes de enfrentar desafios cognitivos, como a perda de habilidades relacionadas à idade. A educação fornece habilidades cognitivas e estratégias de adaptação para o enfrentamento que podem ser úteis ao lidar com mudanças no funcionamento cerebral associadas ao envelhecimento.

A busca contínua por conhecimento e o envolvimento em atividades intelectualmente desafiadoras ao longo da vida podem proporcionar um estímulo cognitivo constante. Isso é crucial para manter a plasticidade cerebral e a integridade da conectividade estrutural.

A educação, também, pode desempenhar um papel na prevenção de doenças neuropsiquiátricas, como a Doença de Alzheimer e outras formas de demência. Embora não seja uma garantia, há evidências de que a educação pode estar associada a um menor risco de desenvolver essas condições.

Em síntese, a educação ao longo da vida não apenas contribui para o desenvolvimento inicial do cérebro, mas também desempenha um papel vital na manutenção da saúde cerebral e na adaptação a mudanças relacionadas ao envelhecimento. A conectividade estrutural do cérebro é influenciada positivamente por uma educação sólida, proporcionando benefícios significativos para o envelhecimento saudável e a função cognitiva ao longo da vida.

## **Referências**

- Achard, Sophie; Bullmore, Ed (2007). “*Eficiência e Custo de Redes Funcionais Cerebrais Econômicas*”. *Biologia Computacional PLoS*, 3(2), e17–. doi:10.1371/journal.pcbi.0030017
- Adrienne M. Gorman. “*Neuronal cell death in neurodegenerative diseases: recurring themes around protein handling*”. Department of Biochemistry, National University of Ireland, Galway, Ireland Received: March 26, 2008; Accepted: June 6, 2008
- Andrews-Hanna, J. R., & Saxe, R. (2014). “*The default network and social cognition.*” *The Wiley Handbook of Cognitive Control*, 107-123
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). “*Disruption of large-scale brain systems in advanced aging.*” *Neuron*, 56(5), 924-935.
- Anghinah R. “*Análise da coerência do espectro do eletrencefalograma*”. *Rev Neurociencias* 2005; 13(1):050-053.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). “*Diffusion tensor imaging of the brain.*” *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329.
- Arenaza-Urquijo, E., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., .& Chételat, G. (2013). “*Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders.*” *Neuroimage*, 83, 450-457
- Armony, Jorge L.; Trejo-Martinez, David E Hernandez, Dailett. “*Imagem por ressonância magnética Funcional (RMf): princípios e aplicações para a neuropsicologia e neurociências*”. *Neuropsicologia Latinoamericana* [online]. 2012, vol.4, n.2, pp. 36-50. ISSN 2075-9479. <http://dx.doi.org/10.5579/rnl.2012.010>.
- Baltes, P. B., & Baltes, M. M. (1990). “*Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation*”. In *Successful aging and development* (pp. 1-34). Springer:
- Barter, J. W., & Foster, T. C. (2018). “*Aging in the Brain: New Roles of Epigenetics in Cognitive Decline*”. *Neuroscientist*, 24(5), 516-525.”
- Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. “*In vivo fiber tractography using DT-MRI*” data. *Magn Reson Med* 2000;44:625–632

- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). "Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI." *Journal of Magnetic Resonance Series B*, 111(3), 209-219.
- Bennett, Ilana J.; Rypma, Bart (2013). "Advances in functional neuroanatomy: A review of combined DTI and Fmri studies in healthy younger and older adults". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(7), 1201–1210. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.04.008
- Braak H; Braak E. - (1996). "O desenvolvimento de alterações neurofibrilares relacionadas ao Alzheimer no neocórtex recapitula inversamente a mielogênese cortical.", 92(2), 197–201. doi:10.1007/s004010050508
- Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*. 2010 Aug;133(8):2210–6.
- Borda, M. G., Sánchez, C. R., Gutiérrez, S., Ortiz, A., Samper-Ternent, R., & Cano-Gutiérrez, C. (2015). "Relación entre deterioro cognoscitivo y actividades instrumentales de la vida diaria: Estudio". SABE-Bogotá, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 32(1), 27-34.
- Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. C. (2005). "Cognitive neuroscience of aging: linking cognitive and cerebral aging." Oxford University Press.
- Cabeza, Roberto; Albert, Marilyn; Belleville, Sylvie; Craik, Fergus IM; Duarte, Audrey; Grady, Cheryl L.; Lindenberger, Ulman; Nyberg, Lars; Parque, Denise C.; Reuter-Lorenz, Patricia A.; Rugg, Michael D.; Steffener, Jason; Rajah, M. Natasha (2018). "Manutenção, reserva e compensação: a neurociência cognitiva do envelhecimento saudável". *Nature Reviews Neuroscience*, (), -. doi:10.1038/s41583-018-0068-2
- Clifford R. Jack Jr. et al. (2008). "A iniciativa de neuroimagem da doença de Alzheimer (ADNI): métodos de imagem por ressonância magnética", 27(4), 685–691. doi:10.1002/jmri.21049
- Craik, FIM, & Salthouse, TA (Eds.). (2000). "O manual de envelhecimento e cognição" (2ª ed.). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Cristina Solé-Padullés, et al (2009). "Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease". 30(7), 0–1124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008
- Damoiseaux, Jessica S. (2017). "Efeitos do envelhecimento na conectividade funcional e estrutural do cérebro". *NeuroImag S1053811917301015*–.doi:10.1016/j.neuroimage.2017.01.077

- Daffner KR. Promoting Successful Cognitive Aging: A Comprehensive Review. NIH Public Access. 2011;19(4):1101–22.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). "*Que PASA? The posterior-anterior shift in aging.*" *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201-1209.
- Dickstein, D. L. et al. "*Changes in the structural complexity of the aged brain*". *Aging Cell*, v. 6, n. 3, p. 275-284, 2007.
- Fjell, Anders M.; Sneve, Markus H.; Grydeland, Hakon; Storsve, Andreas B.; Walhovd, Kristine B. (2016). "*O cérebro desconectado e o declínio da função executiva no envelhecimento. Córtex Cerebral,*" (), bhw082-. doi:10.1093/cercor/bhw082
- Gazzaley A, D’Esposito M. "*Top-down modulation and normal aging*". *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1097:67-83.
- Garibotto, V., Borroni, B., Kalbe, E., Herholz, K., Salmon, E., Holttoff, V., Sorbi, S., Cappa, S. F., Padovani, A., Fazio, F., & Perani, D. (2008). "*Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence*". *Neurology*, 71, 1342-1349
- Geerligs, L., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). "*Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance.*" *Human brain mapping*, 35(1), 319-330.
- George Bartzokis (2004). "*Degradação de mielina relacionada à idade: um modelo de desenvolvimento de declínio cognitivo e doença de Alzheimer.*", 25(1), 0–18. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2003.03.00147
- Grady, C.L., Protzner, A.B., Kovacevic, N., Strother, S.C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., ... & McIntosh, A.R. (2010). "*A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains.*" *Cerebral Cortex*, 20(6), 1432-1447.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G.; Mentis, M. J., Salerno, J. A., Pietrini, P., Wagner, E., & Haxby, J. V. (1994). "*Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of face and location*". *Journal of Neuroscience*, 14, 1450-1462.
- Granger, C. W. J. (1969). "*Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods*". *Econometrica*. 37 (3): 424–438. JSTOR 1912791. doi:10.2307/1912791

- Habib, Reza; Nyberg, Lars; Nilsson, Lars-Göran (2007). “*Fatores cognitivos e não cognitivos que contribuem para a identificação longitudinal de idosos bem-sucedidos no estudo Betula.*” *Envelhecimento, Neuropsicologia e Cognição*, 14(3), 257–273. doi:10.1080/13825580600582412
- Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993). “*Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain*”. *Reviews of Modern Physics*. 65 (2). pp. 413–497. Bibcode:1993RvMP...65..413H. ISSN 0034-6861. doi:10.1103/RevModPhys.65.413
- Honey, C. J., Thivierge, J. P., & Sporns, O. (2010). “*Can structure predict function in the human brain?*” *NeuroImage*, 52(3), 766-776.
- ILC- Brasil (2015). “*Envelhecimento Ativo: Um Marco Política em Resposta à Revolução da Longevidade*”. Brasil, Centro Internacional de Longevidade Brasil.
- Inano, S.; Takao, H.; Hayashi, N.; Abe, O.; Ohtomo, K. (2011). “*Efeitos da idade e do sexo na integridade da substância branca*”. *American Journal of Neuroradiology*, 32(11), 2103–2109. doi:10.3174/ajnr.a2785
- Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A. “*Diffusion MRI fiber tractography of the brain.*” *Nuclei, Tracts, and Brainstem Nuclei* (2016).
- Johansen-Berg, H., & Behrens, T. E. (2009). “*Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy.*” Academic Press.
- Josefsson, M., de Luna, X., Pudas, S., Nilsson, L. G., & Nyberg, L. (2012). “*Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory*”. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(12), 2308-2312.
- Joseph Yuan-Mou Yang et al 2021 – “*Physics in Medicine & Biology*” - 66 15TR01
- Kandel, E. R. (2001). “*The molecular biology of memory storage: A dialog between genes and synapses*”. *Bioscience Reports*, 21(5), 565-611.
- Lisbeth Marner; Jens R. Nyengaard; Yong Tang; Bente Pakkenberg (2003). “*Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age*”. 462(2), 144–152. doi:10.1002/cne.10714
- Le Bihan, D. (2003). “*Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI.*” *Nature Reviews Neuroscience*, 4(6), 469-480.

- Locatelli T, M Cursi, D Liberati, M Franceschi, G Comi. “*EEG coherence in Alzheimer’s disease*”. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:229-237
- Lockhart, S. N.; De Carli, C. “Structural imaging measures of brain aging”. *Neuropsychology Review*, Nova York, v. 24, n. 3, p. 271-289, 2014.
- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., and Schmiedek, F. (2010). “*A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity*”. *Psychol. Bull.* 136, 659–676. doi: 10.1037/a0020080
- MacDonald, SW, Hultsch, DF & Dixon, RA. “*A variabilidade do desempenho está relacionada à mudança na cognição: evidências do Victoria Longitudinal Study*”. *Psicologia e envelhecimento* 18, 510 (2003).
- Machado, J. C., Ribeiro, R. C. L., Cotta, R. M. M., & Leal, P. F. G., (2011). Declínio cognitivo de idosos e sua associação com fatores epidemiológicos em Viçosa, Minas Gerais. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 14(1), 109-121, 10.1590/S1809-98232011000100012.
- Madden DJ, Spaniol J, Costello MC, et al. “*Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance*”. *J Cogn Neurosci* 2009;21: 289–302.
- Marques, P., Soares, J., Magalhães, R. et al. “*The Bounds Of Education In The Human Brain Connectome*”. *Sci Rep* 5, 12812 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep12812>
- Mehmet Kocak , Manual do MSD , Rush University Medical Center. Avaliação/revisão completa. abr 2021. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa>
- Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., & Bullmore, E. (2009). “*Age-related changes in modular organization of human brain functional networks.*” *NeuroImage*, 44(3), 715-723.
- Mikail Rubinov; Olaf Sporns (2010). “*Medidas de rede complexas de conectividade cerebral: usos e interpretações*”. , 52(3), 1059–1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Mónica Rosselli; Alfredo Ardila (2003). “*O impacto da cultura e da educação nas medidas neuropsicológicas não verbais: uma revisão crítica*”, 52(3), 0–333. doi:10.1016/s0278-2626(03)00170-2
- Niedermeyer, E. e Lopes da Silva, FH (2004) “*Eletroencefalografia: Princípios Básicos, Aplicações Clínicas e Áreas Relacionadas*”. Lippincott Williams & Wilkins, Nova York.
- Nitrini, Ricardo; Bottino, Cássio M. C.; Albala, Cecilia; Custodio Capuñay, Nilton Santos; Ketzoian, Carlos; Llibre Rodriguez, Juan J.; Maestre, Gladys E.; Ramos-Cerqueira, Ana Teresa A.;

- Caramelli, Paulo (2009). “*Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts*”. *International Psychogeriatrics*, 21(4), 622–630. doi:10.1017/S1041610209009430
- Nyberg L, Bäckman L. “*Cognitive aging: a view from brain imaging*. In: Dixon R, Backman L, Nilsson L, eds. *New frontiers in cognitive aging*”. Oxford: Oxford University Press, 2004 135–160.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). “*Memory aging and brain maintenance*”. *Trends in cognitive sciences*, 16(5), 292-305
- Onoda, Keiichi; Ishihara, Masaki; Yamaguchi, Shuhei (2012). “*Decreased Functional Connectivity by Aging Is Associated with Cognitive Decline*”. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(11), 2186–2198. doi:10.1162/jocn\_a\_00269
- O’Sullivan M, Summers PE, Jones DK, et al. “*Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study*”. *Neurology* 2001;57: 2307–10.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). “*The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding*”. *Annual Review of Psychology*, 60, 173-196:
- Paulo, D. L., Yassuda, M. S., Nunes, P. V., & Cachioni, M. (2011). “*Impact of sociodemographic, cognitive, and behavioral variables on the Mini-Mental State Examination scores of elderly people from the community*”. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(3), 216-222.
- Peter J. Basser; Carlo Pierpaoli (2011). “*Características microestruturais e fisiológicas de tecidos elucidadas por MRI quantitativa-difusão-tensor*”, 213(2), 560–570. doi:10.1016/j.jmr.2011.09.022
- Pierpaoli, C; Jezzard, P; Basser, PJ; Barnett, A; Di Chiro, G (1996). “*Imagens de RM por tensor de difusão do cérebro humano*”. *Radiology*, 201(3), 637–648. doi:10.1148/radiology.201.3.8939209.
- Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. “*Beta-amyloid imaging and memory in nondemented individuals: evidence for preclinical Alzheimer’s disease*”. *Brain* 2007;130:2837–44.
- Plassman, BL; Galês, KA; Helms, M.; Brandt, J.; Página, WF; Breitner, JCS (1995). “*Inteligência e educação como preditores do estado cognitivo no final da vida: um acompanhamento de 50 anos*”. *Neurologia*, 45(8), 1446-1450. doi:10.1212/WNL.45.8.1446

- Rainulf A. Stelzmann; H. Norman Schnitzlein; F. Reed Murtagh (1995). Uma tradução para o inglês do artigo de Alzheimer de 1907, “*über eine eigenartige erkankung der hirnrinde*”. , 8(6), 429–431. doi:10.1002/ca.980080612
- Randy L Buckner, Jessica R Andrews-Hanna, Daniel L Schacter (2008). “*A Rede Padrão do Cérebro-Anatomia, função e relevância para a doença*”.  
<https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). “*Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers*”. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 730-748
- Raz N, Rodrigue KM, Head D, et al. “*Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change*”. *Neurology* 2004;62:433–8. Salat et al., 1999
- Raz, N.; Rodrigues, KM; Cabeça, D.; Kennedy, KM; Acker, JD (2004). Envelhecimento diferencial do lobo temporal medial: um estudo de uma mudança de cinco anos. *Neurologia*, 62(3), 433–438. doi:10.1212/01.WNL.0000106466.09835.46
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorff D, Acker JD. “*Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers*”. *Cerebral cortex*. 2005 Nov 1;15(11):1676-89.
- Resnick S M, Pham D L, Kraut M A, Zonderman A B, Davatzikos C. “*Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain*”. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003; 23:3295–301. doi:10.1523/jneurosci.23-08-03295.2003
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). “*Human neuroscience and the aging mind: A new look at old problems*.” *The Journals of Gerontology: Series B*, 65(4), 405-415.
- Roe CM, Mintun MA, D’Angelo G, Xiong C, Grant EA, Morris JC. Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch Neurol*. 2008 Nov;65(11):1467–71.
- Rodrigue KM, Kennedy KM, Park DC. “*Beta-amyloid deposition and the aging brain. Neuropsychol*”. *Rev* 2009;19:436–50.
- Rogalski E, Stebbins GT, Barnes CA, Murphy CM, Stoub TR, George S, Ferrari C, Shah RC, de Toledo-Morrell L. “*Age-related changes in parahippocampal white matter integrity: a*

- diffusion tensor imaging study*". *Neuropsychologia*. 2012 Jul;50(8):1759-65. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.033. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22561887; PMCID: PMC3576131.
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). "Successful aging. *The Gerontologist*", 37(4), 433-440 S.
- Groppa; A. Oliveira; A. Eisen; A. Quartarone; LG Cohen; V. Mall; A. Kaelin-Lang; T. Mima; S. Rossi; GW Thicksroom; PM Rossini; U. Ziemann; J. Valls-Solé; RH Siebner (2012). "Um guia prático para estimulação magnética transcraniana diagnóstica: relatório de um comitê do IFCN", 123(5), 0–882. doi:10.1016/j.clinph.2012.01.010
- Santos, N. C., Costa, P. S., Cunha, P., Portugal-Nunes, C., Amorim, L., Cotter, J., ... & Sousa, N. (2014). "Clinical, physical and lifestyle variables and relationship with cognition and mood in aging: a cross-sectional analysis of distinct educational groups". *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 21.
- Sala-Llonch, Roser; Junqué, Carme; Arenaza-Urquijo, Eider M.; Vidal-Piñeiro, Dídac; Valls-Pedret, Cinta; Palacios, Eva M.; Domènech, Sara; Salvà, Antoni; Bargalló, Nuria; Bartrés-Faz, David (2014). "Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging". *Neurobiology of Aging*, 35(10), 2193–2202. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.007
- Salat, David H.; Kaye, Jeffrey A.; Janowsky, Jeri S. (1999). "Volumes de substância cinzenta e branca pré-frontais no envelhecimento saudável e na doença de Alzheimer". *Arquivos de Neurologia*, 56(3), 338–. doi:10.1001/archneur.56.3.338
- Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. "Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease". *Arch Neurol* 1999;56:338–44.
- Salat DH, Tuch DS, Hevelone ND, Fischl B, Corkin S, Rosas HD, Dale AM. "Alterações relacionadas à idade na substância branca pré-frontal medidas por imagens de tensor de difusão". *Anais da Academia de Ciências de Nova York*. 2005; 1064 :37–49.
- Seiji Ogawa (2012) – "NeuroImagem" - Volume 62, Edição 2, páginas 608-609 - <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.0>
- Semendeferi, K.; et al. "Humans and great apes share a large frontal cortex". *Nature Neuroscience*, v.5, n.3, p.2726,2002.

- Soares, José M.; Marques, Paulo; Alves, Victor; Sousa, Nuno (2013). “*Um guia do carona para imagens de tensor de difusão*”. *Fronteiras em Neurociência*, 7(), –. doi:10.3389/fnins.2013.00031
- Stern, Y. (2002). “What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept”. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8 3, 448-60.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K., Hilton, H., ... & Van Heertum, R. (2005). “*Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults*”. *Cerebral cortex*, 15(4), 394-402.
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., 61 Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., & the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup (2020). “*Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*”, 16(9), 1305– 1311.
- Sullivan P, Pary R, Telang F, et al. “*Risk factors for white matter changes detected by magnetic resonance imaging in the elderly*”. *Stroke* 1990;21:1424–8.
- Susumu Mori; Jiangyang Zhang (2006). “*Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research*”. , 51(5), 0–539. doi:10.1016/j.neuron.2006.08.012
- Staff, R. T., Murray, A. D., Ahearn, T. S., Mustafa, N., Fox, H. C., Whalley, L. J., & Deary, I. J. (2012). “*Education and the brain: A review.*” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(2), 123-129.
- Stam, C., et al. (2007). “*Graph theoretical analysis of complex networks in the brain*”. *NonLinear Biomedical Physics* 1:3, 1-19.
- Stern, Yaakov (2006). “*Reserva Cognitiva e Doença de Alzheimer. Alzheimer Disease & Associated Disorders*”, 20(2), 112–117. doi:10.1097/01.wad.0000213815.20177.19
- Spreng, R. Nathan; Turner, Gary R. (2019). “*A arquitetura mutante da cognição e da função cerebral na terceira idade*”. *Perspectives on Psychological Science*, (), 174569161982751–. doi:10.1177/1745691619827511

- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273–289.
- Terry RD, Katzman R. “*Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? Neurobiol Aging*” 2001;22:347–8.
- Uttara B, Singh AV, Zamboni P, et al. “*Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options*”. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:65–74.
- Valenzuela, M. J. & Sachdev, P. (2006). “*Brain reserve and dementia: a systematic review*”. *Psychological Medicine*, 36, 441-454. doi: 10.1017/S0033291705006264
- Valenzuela, Michael J.; Sachdev, Perminder (2006). “Reserva cerebral e declínio cognitivo: uma revisão sistemática não paramétrica”. *Psychological Medicine*, 36(8), 1065–. doi:10.1017/s0033291706007744
- Walter J. Freeman; Seppo P. Ahlfors; Vinod Menon (2009). “*Combinando fMRI com EEG e MEG para relacionar padrões de atividade cerebral à cognição*”. 73(1), 0–52. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.12.019
- Westlye, LT; Walhovd, KB; Dale, AM; Bjornerud, A.; Due-Tonnessen, P.; Engvig, A.; Grydeland, H.; Tamnes, CK; Ostby, Y.; Fjell, AM (2010). “*Mudanças ao longo da vida da matéria branca do cérebro humano: Diffusion Tensor Imaging (DTI) e Volumetria. Cerebral Cortex*”, 20(9), 2055-2068. doi:10.1093/cercor/bhp280
- Wilson, B; Gracey, F.; Malley, D.; Bateman, A. & Evans, J. . “*Neuropsychological rehabilitation: theory, models, therapy and outcome*”. New York: Cambridge University Press, 2009, p. 47-67.
- Wilson, Robert S.; Yu, Lei; Lamar, Melissa; Schneider, Julie A.; Boyle, Patrícia A.; Bennett, David A. (2019). Educação e reserva cognitiva na velhice. *Neurologia*, (), 10.1212/WNL.0000000000007036–. doi:10.1212/WNL.0000000000007036 William Meier-Ruge; Jürg Ulrich; Marcel Brühlmann; Elisabeth Meier (1992). “Age-Related White Matter Atrophy in the Human Brain.”, 673(none), 260–269. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb27462.x
- Wishart, HA, Saykin, AJ e McAllister, TW “*Functional Magnetic Resonance Imaging: Emerging Clinical Applications*”. *Current Psychiatry Reports* 4, 338-345 , 2002.

- Wisdom NM, Mignogna J, Collins RL. “*Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age*”. Arch Clin Neuropsychol 2012;27: 389–97.
- Wright PK McGuire; J.-B. Polina; JM Travers; RM Murray; CD Frith; RSJ Frackowiak; KJ Friston (1995). “*A Voxel-Based Method for the Statistical Analysis of Gray and White Matter Density Applied to Schizophrenia*”. NeuroImage. 2: 244–252. PMID 9343609. doi:10.1006/nimg.1995.1032.
- Xiangfei Meng, Carl D'Arcy (2012). “*Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with MetaAnalyses and Qualitative Analyses*”. 4 de junho de 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
- Zatorre, Robert J; Campos, R. Douglas; Johansen-Berg, Heidi (2012). “*Plasticidade em cinza e branco: alterações de neuroimagem na estrutura cerebral durante o aprendizado*”. , 15(4), 528–536. doi:10.1038/nn.3045
- Ziad S. Nasreddine; Natalie A. Phillips; Valérie Bédirian; Simon Charbonneau; Victor Whitehead; Isabelle Collin; Jeffrey L. Cummings; Howard Chertkow (2005). “*The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment*”, 53(4), 695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Zhang, S., Tong, H., Xu, J., & Maciejewski, R. (2019). “*Graph convolutional networks: a comprehensive review*”. Computational Social Networks, 6(1), 1–23.