



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
SISTEMA DE BIBLIOTECAS DA UNICAMP
REPOSITÓRIO DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA E INTELLECTUAL DA UNICAMP**

Versão do arquivo anexado / Version of attached file:

Versão do Editor / Published Version

Mais informações no site da editora / Further information on publisher's website:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832010000300007

DOI: 10.1590/S0101-60832010000300007

Direitos autorais / Publisher's copyright statement:

©2010 by USP/Faculdade de Medicina, Departamento e Instituto de Psiquiatria. All rights reserved.

DIRETORIA DE TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO

Cidade Universitária Zeferino Vaz Barão Geraldo

CEP 13083-970 – Campinas SP

Fone: (19) 3521-6493

<http://www.repositorio.unicamp.br>

Psicomotricidade e retrogênese: considerações sobre o envelhecimento e a doença de Alzheimer

Psicomotricity and retrogenesis: considerations about aging and Alzheimer's disease

SHEILA DE MELO BORGES¹, IVAN APRAHAMIAN², MÁRCIA RADANOVIC³, ORESTES VICENTE FORLENZA⁴

¹Fisioterapeuta, mestre em Gerontologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

²Médico geriatra, mestre em Gerontologia pela Unicamp.

³Médica neurologista, doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

⁴Médico psiquiatra, professor colaborador do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Recebido: 30/3/2009 – Aceito: 11/5/2009

Resumo

Contexto: A teoria da retrogênese refere-se às mudanças nas habilidades psicomotoras que ocorrem de forma inversa à aquisição do desenvolvimento motor normal. Tais mudanças ocorrem ao longo do processo de envelhecimento e também são ilustradas por mudanças degenerativas ocorridas na doença de Alzheimer (DA). **Objetivos:** Revisar o conceito de retrogênese no envelhecimento e na DA e discutir os artigos publicados sobre o assunto nos últimos 10 anos. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed (MEDLINE), LILACS, Cochrane e SciELO com as palavras-chave “retrogenesis” (retrogênese), “elderly” (idoso) e “Alzheimer's disease” (doença de Alzheimer). **Resultados:** A busca bibliográfica resultou em seis artigos, dois dos quais publicados nos primeiros meses de 2009, sendo realizadas análise descritiva e interpretação crítica deles. Foi possível observar que o estudo da retrogênese na velhice tem sido feito fundamentalmente com base na DA, principalmente por meio de revisões bibliográficas e explorações teóricas. Esses trabalhos correlacionam manifestações observadas na DA com determinadas alterações fisiológicas, seguindo o sentido oposto ao do desenvolvimento normal do ser humano. **Conclusão:** A partir da revisão realizada, destacou-se o modelo da retrogênese funcional que ilustra as alterações involutivas que ocorrem em pacientes acometidos em pacientes com DA. Modelos experimentais utilizando-se de técnicas de ressonância magnética com medidas de anisotropia, identificando alterações de substância branca, têm sido apresentados para testar as hipóteses teóricas da retrogênese.

Borges SM, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2010;37(3):131-7

Palavras-chave: Retrogênese, idoso, demência, doença de Alzheimer.

Abstract

Background: The theory of retrogenesis refers to changes in psychomotor abilities that occur in the reverse order in which they are acquired in normal psychomotor development. Such changes occur along the aging process and are also illustrated by the degenerative changes that occur in Alzheimer's disease (AD). **Objectives:** To review the concept of retrogenesis in aging and in AD and to discuss the articles published on the subject in the last ten years. **Methods:** A search was conducted in the databases PubMed (MEDLINE), LILACS, Cochrane and SciELO with the keywords “retrogenesis”, “elderly” and “Alzheimer's disease”. **Results:** The literature search resulted in six articles, two of which recently published. We conducted a descriptive analysis of them. We observed that the study of retrogenesis in old age has been done primarily on the basis of AD, mainly through literature reviews and theoretical explorations. These works correlate events observed in AD with some physiological changes, following the opposite direction to the normal development of human beings. **Discussion:** Based on available literature, we support the notion that functional retrogenesis model illustrate the changes that occur in patients with AD. This notion is supported by experimental models using diffusion tensor imaging and addressing white-matter changes that occur along the aging and the disease processes.

Borges SM, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2010;37(3):131-7

Keywords: Retrogenesis, elderly, dementia, Alzheimer's disease.

Introdução

A evolução humana pode ser estudada do ponto de vista da filogênese, ontogênese e retrogênese¹. A filogênese é o estudo da evolução das espécies, desde os seus primórdios. Aplica-se a evolução dos peixes em répteis, possibilitando a conquista do meio terrestre, seguindo-se mais tardiamente da evolução dos mamíferos, inicialmente quadrúpedes e transformando-se em bípedes, o que possibilitou a libertação dos membros superiores para a manipulação de objetos e para modificação de seu meio. Desenvolveu-se, assim, um cérebro cada vez mais plástico que proporcionou as capacidades de raciocínio, linguagem e introspecção. A ontogênese, por sua vez, refere-se à evolução humana. Principalmente nos primeiros anos de vida, seria uma recapitulação rápida da filogênese, ocorrendo o seu aprimoramento ao longo da infância até a adolescência¹. O desenvolvimento humano é um pro-

cesso contínuo, iniciado na concepção, seguido de transformações sequencializadas até a morte, de tal forma que cada estágio apresenta um determinado nível de maturidade². A retrogênese, por sua vez, refere-se à involução humana¹.

A evolução, no seu todo filogenético e ontogenético, envolve uma passagem dos centros inferiores (medula espinhal), mais organizados nas fases iniciais do desenvolvimento, aos centros superiores (córtex cerebral), que vão se organizando ao longo da vida. É um processo que ocorre do mais simples ao mais complexo; do mais reflexo ao mais automático; do mais automático ao mais voluntário, pressupondo uma organização vertical ascendente¹. A evolução humana contém uma reorganização do nascimento à morte, desde criança, passando pelo adulto até o idoso². No idoso, todas as manifestações regressivas do comportamento, quer sejam motoras, perceptivas, cognitivas ou socioemocionais, vão dar-se no sentido inverso ao da ontogênese,

ou seja, do córtex à medula, do mais complexo ao mais simples, do mais voluntário ao mais automático. Essa involução, geneticamente programada, pressupõe uma desorganização vertical descendente¹.

Contudo, não se deve esquecer que existem idosos que vivenciam um envelhecimento sem doenças ou incapacidades, com alto funcionamento físico e cognitivo e com envolvimento ativo na sociedade, ajustando-se a um modelo de envelhecimento bem-sucedido³. Do ponto de vista do idoso acometido pela doença de Alzheimer (DA), essa caracterização inversa à ontogênese se faz presente com frequência.

Existem diversas teorias sobre o envelhecimento, mas a “teoria do soma” tem grande aceitação quando tenta explicar esse processo por meio de danos somáticos não reparados geneticamente, evoluindo para perda de função e declínio progressivo da homeostase⁴. O início da velhice pode ser o ápice do desenvolvimento humano, pelo maior potencial de experiência, inteligência, cooperação social e conhecimento filosófico. Porém, nessa fase da vida encerra-se o processo de seleção natural da espécie, dada a ausência de mecanismos poligenéticos protetores e reparadores, presentes até então⁵.

O desenvolvimento é um processo contínuo, de uma imaturidade característica; o ser humano caminha para uma maturidade, vencendo vários obstáculos e integrando várias aquisições que são essenciais para lidar com as realidades existentes, culminando posteriormente num declínio na velhice. A evolução, portanto, caminha para uma involução pré-programada para se desintegrar em ritmo variável de acordo com a constituição genética, bem como pelo fenótipo, influenciado pelo meio em que cada indivíduo se insere⁶. A retrogênese pode ser definida, então, como o processo no qual ocorre um mecanismo inverso ao da aquisição do desenvolvimento normal^{1,2,7-11}.

O conceito da retrogênese foi abordado por Ajuriaguerra^{8,11} e Tissor¹¹ na década de 1960, sendo esses os primeiros pesquisadores a formular uma abordagem empírica para o estudo da retrogênese. Segundo eles, o declínio de certas capacidades na demência mostrava-se reverso aos estágios do desenvolvimento de Piaget^{8,11}.

Com relação à marcha, do ponto de vista ontogenético, a criança começa a dar os primeiros passos por volta dos 12 meses, até adquirir um padrão maduro de marcha e conseguir deslocar-se e caminhar de forma perfeitamente autônoma. Com o envelhecimento, e, sobretudo nas idades avançadas, do ponto de vista da retrogênese, essa marcha sofreria uma “involução”, assumindo novamente um padrão de marcha com algumas características iniciais do desenvolvimento¹². As repercussões funcionais dessas alterações involutivas estão associadas ao aumento do desequilíbrio e do número de quedas^{13,14}. Porém, nem todas as alterações involutivas da senescência são devidas a modificações do sistema nervoso central; o exemplo mais clássico é a presbiacusia. Há questionamentos em relação às alterações da marcha, à incontinência urinária e à influência do sistema nervoso periférico. Muitas das alterações de marcha do idoso têm relação com alterações primárias em motoneurônios, controle neuromuscular e alterações musculoesqueléticas, bem como das aferências sensoriais (no caso da marcha, a questão do sistema vestibular, mas até déficits cognitivos, pode se relacionar com isso, pela falta de *input*). O mesmo acontece para a incontinência urinária. O tipo de marcha “do idoso” que tem correlação com degeneração do SNC e que ilustra a retrogênese é a marcha tipo parkinsoniana, que não faz parte do desenvolvimento da criança e que, até que se prove o contrário, é patológica. Portanto, a marcha, o equilíbrio, a memória e a atenção, por exemplo, são processos que envolvem mais de uma via neuronal, tanto periférica quanto central. Por outro lado, existem comprometimentos isolados com grande prejuízo global, mas envolvendo um sistema único. Não se considera esse último grupo como fisiológico. Todos os exemplos são patológicos. As alterações da marcha do idoso envolvem propriocepção, visão, força motora, músculo, coordenação, mas também volição, sensibilidade, atenção. A involução da marcha no idoso engloba outras alterações fisiológicas do envelhecimento, e não somente o sistema motor. Assim, o modelo patológico acaba sendo mais adequado para estudar as alterações da marcha.

No idoso, podem ser observadas variações nesse padrão de marcha, refletindo melhor ou pior adaptação ao envelhecimento, ou mesmo alterações involutivas inerentes ao processo da retrogênese.

Entre 1,8% e 44% dos idosos podem apresentar bradicinesia, tremores de extremidades e rigidez, sem receber necessariamente o diagnóstico de doença de Parkinson¹⁵ – mas possivelmente receberão se viver o suficiente. Tremor postural ocorre entre 1,7% e 23%¹⁶ e alterações de sensibilidade vibratória, entre 11,8% e 67,7%¹⁷. A marcha senil, caracterizada por cifose toracolombar, base alargada, desequilíbrio discreto e flexão de membros, era anteriormente aceita como natural do envelhecimento; porém, passou a ser vista como possivelmente patológica, estando associada a um risco cardiovascular duas vezes maior, assim como a uma maior incidência de parkinsonismo, hidrocefalia e infartos lacunares cerebrais^{14,18}.

Outro exemplo da retrogênese pode ser verificado por meio de uma conhecida relação hierárquica de perda de habilidades funcionais que ocorre no envelhecimento. Observa-se inicialmente uma perda das habilidades para as atividades instrumentais da vida diária (AIVD) e, posteriormente, para as atividades básicas da vida diária (ABVD)¹⁹. Isso ocorre por causa da diferença de complexidade entre tais atividades: as AIVD são, na maioria das vezes, mais complexas quando comparadas às ABVD²⁰ e, sobretudo, dependentes de um aprendizado específico. Essa linha parece a mais interessante a ser seguida, e nela se pode ter um embasamento empírico maior e que pode render melhores frutos para esforços de reabilitação.

A retrogênese, portanto, faz parte da senescência, em que o desenvolvimento se transforma em “(des)desenvolvimento”. A evolução transforma-se em involução, a organização vertical ascendente, em desorganização vertical descendente¹.

Fonseca, um estudioso da psicomotricidade, publicou em 1998 o livro *Psicomotricidade: filogênese, ontogênese e retrogênese*, com os resultados de sua pesquisa a respeito da retrogênese na velhice¹. Nessa obra, o autor enfatiza a retrogênese observada na DA, propondo uma teoria cerebroendócrina na velhice, na qual se postula que o código genético contém genes programadores que iniciam e conduzem o processo de retrogênese¹. Essa teoria propõe que mutações cumulativas do DNA mitocondrial contribuem para o declínio fisiológico no envelhecimento e em doenças degenerativas tais como a DA^{21,22}.

A primeira área mielinizada no lobo frontal é a área motora primária, que permite a execução de movimentos voluntários, sem muita elaboração. Em seguida, ocorre a maturação da área pré-motora, que permite melhor organização do movimento. A última área a ser mielinizada na região frontal é o córtex pré-frontal, que é necessário para o planejamento do movimento^{23,24}.

A região pré-frontal é conhecida como um centro executivo responsável pelas nossas vontades e desejos e pelo comportamento social. É a região cerebral que permite a consciência do eu, a subjetividade, os valores, as motivações, ou seja, é a área mais humana do cérebro. Talvez, por esses atributos, esta seja a região que tem a sua maturação mais lenta, sendo compreensível que a mielinização completa dessa área aconteça até o final da quinta década de vida^{23,25}.

O processo de mielinização acontece ao longo do tempo, de modo que diferentes populações neuronais se mielinizam em épocas distintas do desenvolvimento do organismo. Esse fato fornece embasamento para a compreensão das teorias que descrevem as fases evolutivas da criança, como os estágios de Jean Piaget²⁶. Segundo Luria²⁷, com base na integração sensorial e na mielinização, o ser humano conquista seu próprio corpo, fazendo dele o espaço de sua imaginação e o continente de sua ação, como um instrumento vital para seu desenvolvimento cognitivo-emocional. A autoestima possui relação direta com esse processo. Dele emerge também a planificação motora encarregada de dar aos gestos e às mímicas a atenção, a coordenação, o controle e a intencionalidade, que prefigura, em termos não verbais, a emergência da linguagem propriamente dita. O processo de organização e de integração das sensações no sistema nervoso constitui o triunfo adaptativo, filogenético e ontogenético da espécie humana²⁶. Essa conquista, todavia, vai se deteriorando segundo a teoria da retrogênese.

Evidências sobre a regressão funcional ou retrogênese, em termos de funcionamento cognitivo, neurológico e emocional, coincidem com a regressão de mielinização de regiões frontais afetadas na DA¹⁰. Partindo do pressuposto de que a ontogênese seria uma reca-

pitulação da filogênese e a retrogênese seguiria o caminho inverso da ontogênese, é possível refletir sobre algumas particularidades relacionadas à DA em que se aplicam os conceitos de retrogênese. Nesse contexto, realiza-se uma revisão da literatura com o objetivo de analisar a retrogênese na velhice e na DA e discutir criticamente os dados publicados sobre o assunto.

Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura científica encontrada na base de dados PubMed (MEDLINE). As palavras-chave utilizadas foram: “retrogenesis” (retrogênese), “elderly” (idoso) e “Alzheimer’s disease” (doença de Alzheimer), sendo pesquisados todos os artigos que abordavam a relação entre elas. A busca bibliográfica resultou em seis artigos, cujos resumos foram analisados por um único avaliador. Três desses artigos foram publicados há 11 anos (1999), sendo em sua maioria revisões conceituais. Os três últimos referem-se a publicações mais recentes (duas das quais feitas nos primeiros meses de 2009) e baseando-se em modelos neurobiológicos. Mesmo assim, como o número de referências sobre a retrogênese na base de dados do PubMed foi pequeno, foram rastreadas também as fontes LILACS, Cochrane e SciELO, não obtendo nenhum novo artigo sobre o assunto. Portanto, pelo pequeno número de publicações específicas na área, foi feita uma análise descritiva simples dos artigos obtidos em sua íntegra.

Para incrementar a discussão sobre o assunto, também foram utilizadas nas mesmas bases de dados as seguintes palavras-chave: “primitive reflex” (reflexo primitivo); “cognitive development” (desenvolvimento cognitivo); “cognition” (cognição); “functional ability” (habilidade funcional); “Piagetian measures” (medidas de Piaget) e “psychomotor skills” (habilidades psicomotoras), sempre cruzando com as palavras “elderly” (idoso) e/ou “dementia” (demência) e/ou “Alzheimer’s disease” (doença de Alzheimer) e/ou “ageing/aging” (envelhecimento). Dessa busca complementar, foram obtidos mais 23 artigos com informações relacionadas ao escopo desta revisão.

Resultados

Foram analisados na íntegra os seis artigos publicados que contemplavam o conceito da retrogênese no idoso e na DA, cujos dados foram resumidos e estão expostos na tabela 1.

As contribuições para a literatura científica sobre a questão da retrogênese foram feitas fundamentalmente pelo professor Barry Reisberg, da Universidade de Nova York, e por seus colaboradores. Esses autores vêm estudando desde 1999 a retrogênese na velhice, em especial na DA, com quatro artigos publicados, sendo a maioria estudos de revisão da literatura (três artigos). São feitas considerações sobre as aplicações clínicas, os marcadores biológicos e as implicações comportamentais da teoria da retrogênese, que é tida, pelos autores, como processo inverso à ontogênese. Essas noções serão discutidas adiante, nos tópicos “retrogênese funcional”, “retrogênese cognitiva”, “retrogênese emocional”, “retrogênese neurológica” e “retrogênese neuropatológica”.

Os mesmos autores buscaram aprofundar o entendimento dos aspectos neurobiológicos da retrogênese com um estudo de neuroimagem, utilizando a técnica *diffusion tensor imaging* (DTI) por meio de ressonância magnética cerebral¹⁰, com o objetivo de compreender melhor a contribuição do processo de mielinização sobre mecanismos subjacentes a essa teoria, bem como as implicações sobre as propostas terapêuticas e os cuidados para idosos, sobretudo em pacientes com DA. O artigo mais recente sobre a retrogênese do grupo do professor Reisberg foi publicado em 2005, mostrando dados preliminares de um estudo longitudinal sobre envelhecimento e demência. Foram avaliados cinco cortes consecutivos de imagem por ressonância magnética com a técnica DTI de regiões orbito-frontais e periventricular frontal, bem como regiões de substância branca temporal e o corpo caloso. Segundo os dados desse estudo, a substância branca frontal periventricular encontra-se preservada nas fases iniciais da DA, ao contrário da substância branca orbitofrontal.

Tabela 1. Resultado da pesquisa sobre a retrogênese no envelhecimento

Autor (ano)	Título	Tipo de estudo
Reisberg <i>et al.</i> (1999) ⁷	Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer’s and other dementing processes	Revisão bibliográfica
Reisberg <i>et al.</i> (1999) ⁸	Towards a science of Alzheimer’s disease management: a model based upon current knowledge of retrogenesis	Revisão bibliográfica
Reisberg <i>et al.</i> (2002) ⁸	Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer’s and other dementias: management and treatment import	Revisão bibliográfica
Choi <i>et al.</i> (2005) ¹⁰	Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer’s disease: a preliminary study	Estudo preliminar (corte transversal) integrante de um estudo longitudinal sobre envelhecimento e demência
Wasling <i>et al.</i> (2009) ²⁸	Synaptic retrogenesis and amyloid-beta in Alzheimer’s disease	Revisão bibliográfica
Stricker <i>et al.</i> (2009) ²⁹	Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in AD supports retrogenesis	Estudo com DTI comparando pacientes com DA a idosos saudáveis com relação às regiões cerebrais de mielinização precoce e tardia

Em outras palavras, observa-se uma redução da integridade frontal superior, e não da região frontal inferior. As alterações na substância branca envolvem comprometimento na mielina, sendo esse achado coerente com a teoria da retrogênese¹⁰.

O recente estudo de Stricker *et al.*²⁹ também explorou o modelo da retrogênese na DA à luz de evidências de um padrão inverso de mielinização cerebral. Os autores utilizaram o método de neuroimagem por DTI (tratografia), identificando, nos pacientes com DA, maior perda da integridade microestrutural em regiões da substância branca cerebral mielinizadas mais tardiamente, tais como as fibras dos fascículos longitudinais superior e inferior, em oposição às fibras do pedúnculo cerebral e do ramo posterior da cápsula interna, que são mielinizadas precocemente ao longo do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Retrogênese funcional

Na análise da retrogênese funcional, é observada a progressão funcional traduzida de forma inversa à aquisição normal do desenvolvimento. Reisberg *et al.*^{8,9} utilizaram dados obtidos a partir da Escala de Estadiamento Funcional (*Functional Assessment Staging – FAST*) em idosos com DA para mostrar a retrogênese funcional. A FAST é composta por sete níveis funcionais que são distribuídos em ordem crescente de gravidade de acordo com a capacidade cognitiva e funcional do paciente. Essa escala, com respeito à retrogênese na DA, seguiria o caminho inverso da ontogênese, com os seguintes itens: déficits em ambiente de trabalho, auxílio para tarefas complexas, auxílio para escolha de vestuário, auxílio para vestir-se, auxílio para banhar-se adequadamente, auxílio para o toalete (descarga do vaso sanitário ou limpar-se), incontinência urinária, incontinência fecal,

redução do vocabulário e da expressão verbal, vocabulário inteligível restrito a uma única palavra, perda da capacidade para deambular, perda da habilidade para sentar, perda da habilidade para sorrir, perda da habilidade para sustentar a cabeça^{8,9}.

Retrogênese cognitiva

A retrogênese cognitiva foi estudada por Reisberg *et al.*⁷ por meio da FAST, da Escala de Deterioração Global (*Global Deterioration Scale* – GDS), do Miniexame do Estado Mental (MEEM), do teste de QI e pela adaptação da bateria de teste de Piaget⁷. A escala de desenvolvimento psicológico *Ordinal Scales of Psychological Development* (OSPD)³⁰ foi desenvolvida com base na observação do desenvolvimento normal de Piaget e adaptada para pacientes com demência severa. Auer e Reisberg, em 1996, observaram que essa escala pode fornecer informações das habilidades cognitivas em pacientes com graus/estadiamentos avançados de demência. Segundo os autores, as habilidades funcionais mostram relação com o desenvolvimento da capacidade cognitiva infantil³⁰. E, segundo Swerdlow³¹, alguns estudos sugerem que o declínio cognitivo na DA acompanha uma trajetória que percorre a vida adulta.

Retrogênese emocional

Já a retrogênese emocional pode ser observada pelas características psicológicas e comportamentais da demência e os estágios da evolução da doença^{7,9}. Os déficits não cognitivos são conhecidos como os sintomas psicológicos e comportamentais das demências, também conhecidos pela sigla BPSD (*behavioral and pshychological symptoms of dementia*). Entre eles, a agitação, a perambulação, a agressividade, os questionamentos repetidos, as reações catastróficas e os distúrbios do sono são alguns dos exemplos de alteração de comportamento, podendo o convívio social ainda estar preservado. Os sintomas psicológicos tais como ansiedade, ideias delirantes, alucinações (sobretudo, visuais) e erros de identificação (por exemplo, considerando pessoas familiares desconhecidas e vice-versa) também são frequentes²².

A maioria dos pacientes com demência moderada ou avançada apresenta sintomas psicológicos e comportamentais que, além de aumentar o sofrimento, podem dificultar a assistência do cuidador e precipitar a institucionalização, sobretudo na presença de agitação³².

Retrogênese neurológica

Com relação à retrogênese neurológica, Reisberg *et al.*^{7,8} fazem referência ao retorno dos reflexos primitivos que ocorrem logo após o nascimento^{7,8}. Em estudos do desenvolvimento cerebral, o desaparecimento dos reflexos primitivos na infância tem sido relacionado à progressão de mielinização de neurônios no cérebro. As regiões que são mielinizadas por último são mais vulneráveis à quebra da homeostase, exibindo mais precocemente redução do metabolismo de glicose e outros processos que levam à morte neuronal na DA^{7,11}.

A prevalência e o significado patológico dos reflexos primitivos no adulto, bem como sua relação com a idade e a cognição, são questões controversas³³. O idoso normal pode apresentar reflexos primitivos, mas de forma isolada³⁴. Os reflexos principais seriam o palmomentoniano, o de muxoxo e o de apreensão. Sua prevalência é muito variada entre os estudos: palmomentoniano (15,6%-36,4%), muxoxo (33%-73%) e apreensão (27%-67%)^{34,35}. Diferentemente da criança, a presença de reflexos primitivos no idoso é considerada patológica e sua ocorrência é mais predominante na DA³⁴. Nessa doença os reflexos de muxoxo e apreensão são os mais comuns³⁵. O exame neurológico usualmente é considerado normal, exceto nas fases mais avançadas da doença, quando podem ser observados sinais extrapiramidais (rigidez, alterações posturais e da marcha), mioclonias e reflexos primitivos²². Segundo Burns *et al.*³⁶, a presença de sinais extrapiramidais e reflexos primitivos em pacientes com DA está associada com alta mortalidade³⁶.

Damasceno *et al.*³³ estudaram a relação entre reflexos primitivos e cognição em 30 pacientes com DA e 154 sujeitos normais. Eles observaram que o reflexo de preensão e sinal de Babinski, ou a presença de mais de três sinais primitivos, particularmente a combinação de parotonia e reflexos muxoxo, sucção e palmomentoniano, são sugestivos de disfunção cerebral, especialmente quando esses sinais são acentuados e acompanhados de déficits de orientação, evocação, fluência verbal e praxia construcional³³. Segundo Franssen e Reisberg³⁷, o padrão de atividade reflexa pode indicar ao clínico a gravidade da DA, bem como auxiliar na diferenciação de outras condições. Por exemplo, o reflexo de preensão palmar e a parotonia proeminente estão associados com a DA nos estágios moderados a avançados; já a presença desses sinais em pacientes com demência leve a moderada pode sugerir outras etiologias como a demência na doença cerebrovascular³⁷. Burns *et al.*³⁶ observaram que o reflexo de preensão palmar, sinais e sintomas extrapiramidais foram associados com deficiência cognitiva grave. Os achados da tomografia computadorizada associaram os sinais extrapiramidais ao aumento do terceiro ventrículo e calcificação dos gânglios da base, e o reflexo de preensão palmar com atrofia do lobo frontal, história de epilepsia e atrofia do lobo temporal esquerdo³⁶.

Retrogênese neuropatológica

A neuropatologia e outras observações baseadas na retrogênese indicam que as últimas áreas do cérebro a serem mielinizadas no desenvolvimento são mais vulneráveis também nos processos patogênicos da DA^{7,9,29}. Quando a análise é realizada segundo o padrão neuropatológico da degeneração na DA, Reisberg *et al.*^{7,9} citam a retrogênese com respeito às perdas neuronais, às mudanças do metabolismo cerebral, às degenerações neurofibrilares e à vulnerabilidade na mielina. Já a retrogênese molecular apresenta-se principalmente a partir dos depósitos de peptídeos beta-amiloides e das degenerações neurofibrilares^{7,9}. Os principais achados patológicos da DA são a perda neuronal, a degeneração sináptica, as placas senis e emaranhados neurofibrilares²², sendo estas duas últimas alterações os principais marcadores neuropatológicos da DA, apesar de serem também altamente prevalentes no cérebro de idosos com envelhecimento normal³⁸⁻⁴⁰. Braak e Braak em 1996 observaram que o padrão de alterações neurofibrilares nos diferentes estágios da DA é inverso à sequência de mielinização que ocorre no desenvolvimento normal⁷. A DA inicia-se no córtex entorrinal e hipocampo. São entendidas essas áreas não como estando entre as últimas a serem mielinizadas, mas como áreas de grande *turnover* (plasticidade). Crianças formam memórias episódicas duradouras desde os 3 anos de idade, em média. O hipocampo está mielinizado muito antes das áreas de associação⁴¹.

Em revisão realizada pelo grupo de Gotemburgo, na Suécia, Wasling *et al.*²⁸ sustentam que a proteína precursora do amiloide (e, por consequência, o peptídeo beta-amiloide), por ser altamente conservada ao longo da evolução das espécies, exerce funções fisiológicas que incluem a eliminação de sinapses ao longo do desenvolvimento cerebral²⁸. Essa função hipotética pode tornar-se patogênica se ativada no cérebro maduro ou envelhecido, desencadeando a retrogênese em nível molecular. Sabe-se que indivíduos idosos saudáveis, com o envelhecimento, podem apresentar alterações histológicas semelhantes àquelas observadas nos pacientes com DA²⁸. Em contrapartida, pacientes com a doença podem não apresentar nenhuma das alterações genéticas características da DA, o que sugere que, provavelmente, outros mecanismos associados com a senescência podem contribuir para o aparecimento da DA. Entre esses mecanismos, podem ser citadas as alterações no metabolismo energético do cérebro, as disfunções da barreira hematoencefálica, a disfunção mitocondrial, as alterações da neuroplasticidade, entre outros⁴². Swerdlow³¹, em artigo de revisão, questiona se é a amiloidogênese que leva à DA (e à demência) ou se são as alterações que ocorrem nos extremos de idade (devidas à retrogênese) que se acompanham da demência e levam, secundariamente, à amiloidogênese. Essa hipótese é sustentada pela

alta prevalência de achados patológicos característicos da DA nos extratos etários mais avançados.

A resistência para a expressão clínica da demência, a despeito da presença de patologia cerebral em graus suficientes para permitir o diagnóstico anatomopatológico de DA, é bem ilustrada pela análise dos casos de algumas participantes do Estudo das Freiras de Notre Dame. Algumas delas apresentavam considerável neuropatologia, mas poucos (ou nenhum) sintomas de demência⁴³. O padrão-ouro desse estudo foi a irmã Mary, que obteve uma pontuação alta em testes cognitivos antes de sua morte aos 101 anos de idade, mas, apesar do seu notável desempenho, ela apresentava uma abundância de emaranhados neurofibrilares e placas senis, marcadores clássicos de lesões da DA. Os achados da irmã Mary e de todas as 678 participantes do Estudo das Freiras questiona as teorias vigentes sobre a etiopatogenia da DA, exemplificando o que é possível na velhice, e mostra a resiliência de alguns indivíduos às lesões típicas da DA, ou seja, há outros fatores que protegem esses indivíduos⁴⁴.

Ainda segundo os autores desse estudo, os pequenos infartos mostraram uma maior importância como desencadeantes de sintomas de demência do que grandes infartos, provavelmente porque os pequenos infartos são mais prováveis de ocorrer na substância branca do cérebro⁴⁵. Segundo Reisberg *et al.*⁷, estudos de neuroimagem em pessoas de 30 a 80 anos mostram diminuição acentuada em substância branca, mas não mostram em substância cinzenta, sendo, portanto, uma alteração normal no envelhecimento⁷.

Acredita-se que a hiperintensidade da substância branca cerebral, detectada por ressonância magnética, seja secundária à doença cerebrovascular de pequenos vasos e a alterações neurodegenerativas⁴⁶. Apesar de estudo com autópsia não associar a hiperintensidade da substância branca com envelhecimento patológico⁴⁷, estudos com neuroimagem corroboram a maior prevalência de depressão tardia, comprometimento cognitivo leve, DA, infartos lacunares e menores velocidade psicomotora e flexibilidade cognitiva^{21,46,48-50}. A presença de hiperintensidade da substância branca é inversamente proporcional à perfusão cerebral e localiza-se principalmente nas regiões periventriculares e no corpo caloso³², sendo o volume dessas alterações estruturais proporcional ao comprometimento cognitivo^{48,51}. A alteração da substância branca tem evolução longitudinal e associa-se aos fatores de risco vasculares do paciente³⁴, não sendo modificada ou revertida com o uso de vasodilatadores⁴⁵.

São exatamente algumas estruturas do cérebro, resultantes do processo evolucionário do progresso de “encefalização”, tais como hipocampo e áreas de associação do neocórtex, que mostram alto grau de vulnerabilidade durante o envelhecimento e na DA³⁶. Concluindo, com base nos argumentos acima, questiona-se se a desmielinização na DA é primária ou secundária e, se for secundária, qual o fator mais relevante para o desenvolvimento da demência: as lesões vasculares afetando a substância branca cerebral ou a morte neuronal deflagrada pelas cascatas patogênicas clássicas da DA.

Discussão

Os artigos sobre a retrogênese publicados na literatura científica são poucos (seis artigos), e a maioria (n = 4) foi produzida pelo mesmo grupo de estudo. Outra questão importante a destacar é que todos os artigos abordam a retrogênese na demência, em especial na DA; dos seis artigos publicados, quatro são de revisão e dois são de modelos experimentais que utilizaram neuroimagem na identificação de alterações de substância branca para testar as hipóteses teóricas da retrogênese.

É sabido que a maioria dos casos de DA acontece na velhice, e o risco de desenvolver a DA aumenta com o avançar da idade. A idade como fator de risco está presente tanto nas formas esporádicas quanto nas formas familiares da DA²⁴. Afinal, mesmo os indivíduos com DA pré-sênil só manifestam a doença (demência) após a quarta ou quinta década de vida. Swerdlow³¹, em 2007, levantou em uma revisão da literatura o seguinte questionamento: o envelhecimento faz parte da DA ou é a DA que faz parte do envelhecimento? Parece apropriado, segundo o autor, considerar a DA a partir de uma teoria

do envelhecimento, por causa da relação entre DA e envelhecimento, pois é a partir da sexta década de vida que a proporção de casos de DA pseudo esporádicos cresce exponencialmente³⁸. A fragilidade imposta pela idade muito avançada pode confundir tanto parâmetros de testes neuropsicológicos quanto escores de independência de vida diária, o que pode tornar o diagnóstico clínico de DA um tanto arbitrário³⁸.

Segundo o raciocínio de que, quando os bebês nascem, eles apresentam reflexos que permitem sua sobrevivência e possibilitam, posteriormente, o seu aprimoramento e a preparação para sua futura funcionalidade, por exemplo, o reflexo de sucção e o reflexo de preensão palmar são necessários para a sobrevivência do bebê, ao longo do seu primeiro ano de vida, com o desaparecimento desses reflexos, o padrão flexor hipertônico, característico das fases iniciais após o nascimento, torna-se normotônico, permitindo a libertação dos membros para, por exemplo, manipular objetos. A aquisição do equilíbrio prepara o indivíduo para a marcha independente, assim como o desenvolvimento da lateralidade, da noção corporal e da noção espaço-temporal. Na adolescência, o indivíduo atinge o auge do seu desenvolvimento psicomotor, aprimorando as praxias global e fina. Sendo assim, os fatores psicomotores mostram a sua importância para o desenvolvimento não apenas do aspecto motor, mas cognitivo, afetivo e social do ser humano.

Quando nascem, portanto, os seres são predominantemente “motores”. A partir dessas aquisições motoras e do desenvolvimento, que incluem o desaparecimento dos reflexos primitivos, a normalização do tônus, a aquisição do controle postural (e assim por diante), a cognição vai se desenvolvendo a ponto de, para a realização de atividades motoras mais complexas, tornar-se necessário um conhecimento prévio daquela atividade. Essa potencialidade é conseguida por meio da cognição, que também permite o conhecimento do corpo e a noção espaço-temporal, ingredientes necessários para a aquisição das praxias. As praxias correspondem à última aquisição psicomotora a ser amadurecida. Portanto, a partir de determinada época do desenvolvimento humano, faz-se necessária a integração da psicomotricidade e cognição para a realização dos movimentos e atividades mais elaboradas, como exercer um ofício ou uma função num posto de trabalho.

Nesse sentido, ao se observar a evolução da DA, é possível observar, na sua fase inicial, dificuldade em executar tarefas relacionadas à dificuldade no trabalho, para lidar com situações complexas e para o aprendizado de tarefas novas; posteriormente, essa dificuldade pode ser observada com respeito à orientação espacial, temporal e noção de corpo, o que vai piorando progressivamente de acordo com as perdas cognitivas. Nas fases avançadas da doença, além da perda da marcha, observa-se um padrão flexor parecido com aquele dos recém-nascidos; porém, deve-se levar em consideração que a hipertonía do bebê não tem a mesma origem da rigidez do idoso com Alzheimer, uma vez que no bebê o padrão flexor é fisiológico e no idosos com DA é patológico, e o aparecimento de alguns reflexos chamados de primitivos também está presente na DA, mas lembrando que nada se encontrou na literatura sobre outros reflexos, como o Moro, espadachim e marcha reflexa, por exemplo, reflexos estes presentes no bebê.

Sendos assim, parece interessante um enfoque da retrogênese na doença e não no idoso saudável, uma vez que em parte ainda não se sabe ao certo o que é o envelhecimento “normal”; além disso, muitas outras alterações de sistema nervoso periférico, órgãos sensoriais, sistema nervoso autônomo etc. estão implicadas na gênese das alterações da senescência e não obedecem a essa hierarquia vertical, mas ocorrem em paralelo, de forma inter-relacionada. Existe uma linha de pesquisa que sustenta que no envelhecimento normal ocorre uma disfunção frontoestriatal, que é responsável por muitas das (extremamente superficiais) semelhanças entre o idoso muito idoso (> 85 anos) e a criança, no aspecto cognitivo-comportamental.

Além do enfoque na doença, acredita-se que o ponto forte é a correlação funcional, como no artigo de Rogers e Lasprilla¹¹. Nesse sentido, é possível traçar um perfil de semelhança do ponto de vista fenomenológico entre o desenvolvimento da criança e a involução

causada por uma doença degenerativa como a DA (mas, mesmo assim, esse paralelo não é total, muitas coisas escapam de ambos os lados). No entanto, os mecanismos neurofisiológicos subjacentes são um pouco diferentes em muitos dos casos.

Conclusão

Cem anos após a sua caracterização clínica e patológica por Alois Alzheimer, o diagnóstico precoce da DA continua a representar um importante desafio na prática médica⁵². Como decorrência do envelhecimento populacional, as estimativas de crescimento da prevalência de DA nas próximas décadas apontam para proporções epidêmicas em escala mundial⁵².

De forma geral, Reisberg e seus colaboradores associaram os resultados de pesquisas sobre a DA com desenvolvimento normal infantil, mas de forma inversa. Nas revisões sobre o assunto, os autores buscaram na literatura científica a correlação de vários estudos em que alterações fisiológicas, clínicas e patológicas seguem o sentido oposto à ontogênese. Como se viu, a teoria da retrogênese contempla a funcionalidade, a cognição, o comportamento emocional, bem como aspectos neurológicos e aspectos anatomopatológicos, que tentam explicar o caminho inverso à ontogênese percorrido pela retrogênese.

Além dos artigos de revisão, foram publicados dois artigos com modelos experimentais que utilizam técnicas de ressonância magnética, identificando alterações de substância branca. Esses estudos têm sido apresentados para testar as hipóteses teóricas da retrogênese, o que pode ser um caminho na investigação científica sobre o assunto.

Destaca-se a retrogênese funcional, principalmente em idosos com DA, em que a teoria da retrogênese acaba fazendo sentido quando aplicada à luz da observação clínica funcional.

Porém, a falta de artigos originais sobre a retrogênese mostra a complexidade metodológica para avaliar o conceito e correlacioná-lo com a DA em virtude das fases da doença, grau de escolaridade e intelectualidade.

Pelo exposto, o ideal é estabelecer uma ligação entre o observado na clínica e os achados anatomopatológicos, o que na prática é difícil, porque se teria que biopsiar o cérebro. Estudar a retrogênese em achados de necropsia de pacientes com DA não teria valor por causa da evolução natural da doença. O aspecto estrutural obtido da RM não tem a mesma confiabilidade da anatomopatologia, por razões de dificuldades técnicas do método.

Reisberg e seus colaboradores acreditam que novas estratégias terapêuticas podem ser formuladas como resultado da teoria da retrogênese na DA⁶⁻⁸. Sendo assim, modelos experimentais que testem as hipóteses teóricas podem colaborar tanto para avaliar as suas implicações na velhice quanto para auxiliar no tratamento e no acompanhamento de pacientes com DA.

Referências

- Fonseca V. Gerontopsicomotricidade: uma abordagem ao conceito da retrogênese psicomotora. In: Fonseca V. Psicomotricidade: filogênese, ontogênese e retrogênese. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998. p. 343-81.
- Velasco CG. Retrogênese – um processo a ser verificado. In: Aprendendo a envelhecer – à luz da psicomotricidade. São Paulo: Phorte Editora; 2006. p. 61-3.
- Hooyman NR, Kiyak HA. Social gerontology: a multidisciplinary perspective. 6. ed. Allyn and Bacon; 2001. APUD: Tomasini SLV, Alves S. Envelhecimento bem-sucedido e o ambiente das instituições de longa permanência. RBCEH. 2007;4(1):88-102.
- Kirkwood TBL. The origins of human ageing. Phil Trans R Soc Lond B. 1997;352:1765-72.
- Kirkwood TB. Time of our lives. What controls the length of life?. EMBO. 2005;6:54-8.
- Van Heemsta D, Mooijaarta SP, Beekman M, et al. Variation in the human TP53 gene affects old age survival and cancer mortality. Exp Gerontol. 2005;40:11-5.
- Reisberg B, Franssen EH, Hasan SM, Monteiro I, Boksay I, Souren LEM, et al. Clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1999;249(3):28-36.
- Reisberg B, Franssen EH, Souren LE, Auer SR, Akram I, Kenowsky S. Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2002;17(4):202-12.
- Reisberg B, Kenowsky S, Franssen EH, Auer SR, Souren LE. Towards a science of Alzheimer's disease management: a model based upon current knowledge of retrogenesis. Int Psychogeriatr. 1999;11(1):7-23.
- Choi SJ, Lim KO, Monteiro I, Reisberg B. Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer's disease: a preliminary study. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2005;18(1):12-9.
- Rogers H, Lasprilla JCA. Retrogenesis theory in Alzheimer's disease: evidence and clinical implications. Anales de Psicologia. 2006;22(2):260-6.
- Preta C, Gomes JC. Desenvolvimento de padrões motores: a marcha. (mestrado em desenvolvimento da criança). Faculdade de Motricidade Humana. Universidade Técnica de Lisboa, 2004. Disponível em: http://www.fmh.utl.pt/mestrado/a_marcha.doc. Acessado em: 10 set. 2008.
- Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. Neurology. 1993;43:268-79.
- Bloem BR, Gusseklo J, Lagaay AM, et al. Idiopathic senile gait disorders are signs of subclinical disease. J Am Geriatr Soc. 2000;48:1098-101.
- Waite LM, Broe GA, Creasey H, et al. Neurologic signs, aging, and the neurodegenerative syndromes. Arch Neurol. 1996;53:498-502.
- Eble RJ. Tremor in ostensibly normal elderly people. Mov Disord. 1998;13:457-64.
- Kaye JA, Oken BS, Howieson DB, et al. Neurologic evaluation of the optimally healthy oldest old. Arch Neurol. 1994;51:1205-11.
- Bloem BR, Haan J, Lagaay AM, et al. Investigation of gait in elderly subjects over 88 years of age. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1992;5:79-84.
- Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. Rev Bras Epidemiol. 2005;8(2):127-41.
- Teresi JA, Crass PS, Golden RR. Some applications of latent trait analysis to the measurement of ADL. J Gerontol. 1984;44:196-204.
- Lin MT, Simon DK, Ahn CH, Kim LM, Beal MF. High aggregate burden of somatic mtDNA point mutation in aging and Alzheimer's disease brain. Hum Mol Genet. 2002;11(2):133-45.
- Machado JCB. Doença de Alzheimer. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Calçado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. p. 133-47.
- Andrade A, Luft CB, Rolim MKS. O desenvolvimento motor, a maturação das áreas corticais e a atenção na aprendizagem motora. Buenos Aires: Revista Digital 78 (cerca de 14 p.); 2004. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd78/motor.htm>. Acessado em: 20 out. 2008.
- Kolb B, Whishaw IQ. Neurociência do comportamento. Barueri: Manole Ltda.; 2002.
- Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: a development model cognitive decline and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2004;25:5-18.
- Freitas NK. Desenvolvimento humano, organização funcional do cérebro e aprendizagem no pensamento de Luria e de Vygotsky. Ciências e Cognição. 9 (cerca de 8 p.); 2006. Disponível em: <http://www.cienciasecognicao.org/artigos/v09/m346121.htm>. Acessado em: 20 out. 2008.
- Luria A. The working brain: an introduction to neuropsychology. Londres: Peguin; 1982. APUD: Freitas NK. Desenvolvimento humano, organização funcional do cérebro e aprendizagem no pensamento de Luria e de Vygotsky. Ciências e Cognição. 9 (cerca de 8 p.); 2006. Disponível em: <http://www.cienciasecognicao.org/artigos/v09/m346121.htm>. Acessado em: 20 out. 2008.
- Wasling P, Daborg J, Riebe I, et al. Synaptic retrogenesis and amyloid-beta in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2009;16(1):1-14.
- Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood L, et al. Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. Neuroimage. 2009;45(1):10-6.
- Auer SR, Reisberg B. Reability of the modified Ordinal Scales of Psychological Development: a cognitive assessment battery for severe dementia. Inter Psychogeriatr. 1996;8(2):225-31.
- Swerdlow R. Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging?. Neurobiol Aging. 2007;28(10):1465-80.

32. Pelletier IC, Landreville P. Discomfort and agitation in older adults with dementia. *BMC Geriatrics*. 2007;7:27-34.
33. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DFC, Zullo JFD, Scherer P, Ng RTY, et al. Primitive reflexes and cognitive function. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3):577-82.
34. Odenheimer G, Funkenstein HH, Beckett L, et al. Comparison of neurologic changes in "successfully aging" persons vs total aging population. *Arch Neurol*. 1994;51:573-80.
35. Benassi G, D'Alessandro R, Galassi R, et al. Neurological examination in subjects over 65 years: an epidemiological survey. *Neuroepidemiology*. 1990;9:27-38.
36. Burns A, Jacoby R, Levy R. Neurological signs in Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1991;20:45-51.
37. Franssen EH, Reisberg B. Neurologic markers of the progression Alzheimer's disease. *Inter Psychogeriatr*. 1997;9(1):297-306.
38. Grossi E, Buscema MP, Snowdon D, Antuono P. Neuropathological findings processed by artificial neural networks (ANNs) can perfectly distinguish Alzheimer's patients from controls in the Nun Study. *BMC Neurol*. 2007;7:15-21.
39. Guillozet AL, Weintraub S, Mash D, Mesulam M. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2003;60:729-36.
40. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol*. 2002;51:567-77.
41. Meier S, Bräuer A, Heimrich B, Nitsch R, Savaskan N. Myelination in the hippocampus during development and following lesion. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:1082-94.
42. Samaia HPB, Vallada Filho HP. Aspectos genéticos da doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín*. 2000;27(2):104-10.
43. Snowdon DA. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med*. 2003;139:450-4.
44. Snowdon DA. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *Gerontologist*. 1997;37(2):150-6.
45. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277:813-7.
46. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:619-24.
47. Smith CD, Snowdon DA, Wang H, Markesbery WR. White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology*. 2000;54:838-42.
48. Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM, et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*. 2006;67:2192-8.
49. Gouw AA, Van Der Flier WM, Fazekas F, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke*. 2008;39:1414-20.
50. Wright CB, Festa JR, Paik MC, Schmiedigen A, Brown TR, Yoshita M, et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008;39:800-5.
51. Holland CM, Smith EE, Csapo I, Gurol ME, Brylka DA, Killiany RJ, et al. Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging. *Stroke*. 2008;39:1127-33.
52. Diniz BSO, Forlenza OV. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín*. 2007;34(3):144-5.