

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 01/03/2018.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**ESTUDO ENCEFÁLICO DE GATOS DOMÉSTICOS ADULTOS,
MADUROS E GERIÁTRICOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

VIVIAM ROCCO BABICSAK

Botucatu – SP

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**ESTUDO ENCEFÁLICO DE GATOS DOMÉSTICOS ADULTOS,
MADUROS E GERIÁTRICOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

VIVIAM ROCCO BABICSAK

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Animal para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Titular Luiz Carlos Vulcano

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Babicsak, Viviam Rocco.

Estudo encefálico de gatos domésticos adultos, maduros
e geriátricos por ressonância magnética / Viviam Rocco
Babicsak. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia
Orientador: Luiz Carlos Vulcano
Capes: 50501038

1. Felídeo. 2. Cérebro - Doenças. 3. Ressonância
magnética. 4. Neuroanatomia. 5. Velhice. 6. Tronco
encefálico.

Palavras-chave: Felinos; Neuroanatomia; Ressonância
magnética; Senilidade cerebral.

Nome do autor: Viviam Rocco Babicsak

Título: ESTUDO ENCEFÁLICO DE GATOS DOMÉSTICOS ADULTOS, MADUROS
E GERIÁTRICOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Titular Luiz Carlos Vulcano
Presidente e Orientador
Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Maria Jaqueline Mamprim
Membro
Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Titular Sheila Canevese Rahal
Membro
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Ana Carolina B. C. Fonseca Pinto
Membro
Departamento de Cirurgia
FMVZ – USP

Prof. Dr. Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares Hage
Membro
Departamento de Veterinária
FZEA – USP – Pirassununga

Data da defesa: 29 de fevereiro de 2016.

Dedicatória

À minha amada família

Agradecimientos

Aos meus pais, João e Rosemeire, pelos quais tenho um profundo amor e admiração, agradeço por proporcionarem os meus estudos e me incentivarem e apoiarem em todos os aspectos da minha vida. Tudo o que conquistei até o momento é graças a vocês, e por isso, dedico este trabalho à vocês, e também à minha irmã, Andréia, e às minha avós, Neyde e Helena, que sempre torceram pelo meu sucesso.

Ao meu orientador, Luiz Carlos Vulcano, agradeço pela orientação durante o mestrado e o doutorado, sempre demonstrando grande disponibilidade, dedicação e paciência. Obrigada por todo apoio profissional e pessoal fornecido o a mim até o momento.

À docente, Maria Jaqueline Mamprim, agradeço pela orientação em minha iniciação científica e ao acolhimento atribuído a mim desde a graduação até o presente momento. Obrigada pelo auxílio e incentivo profissional e pessoal durante todos esses anos.

Às colegas da pós-graduação, Adriana Vieira Klein, Mayra Teixeira Alas Martins, Vivian Lima de Souza, Lidiane da Silva Alves e Maria Cristina Reis Castiglioni, agradeço pela colaboração efetiva em meu projeto de doutorado. Muito obrigada por toda a paciência e por sempre estarem dispostas a me ajudar.

Aos residentes, pós-graduandos e ex-alunos da pós-graduação do setor de Diagnóstico por Imagem da FMVZ - UNESP Botucatu, agradeço por todo o auxílio e contribuição em meu projeto.

Aos residentes do serviço da Clínica Médica de Pequenos Animais, agradeço pelo auxílio na coleta das amostras dos animais. Obrigada pela disponibilidade, paciência e persistência, mesmo nos casos mais difíceis.

Ao funcionários do setor de Diagnóstico por Imagem da FMVZ - UNESP Botucatu, agradeço pelo apoio e pela ajuda. Em especial, agradeço o funcionário Heraldo André Catalan Rosa, pela disposição nas realizações das ressonâncias magnéticas, até mesmo fora de seu horário de trabalho.

À médica veterinária Selene Daniela Babboni, agradeço pelo auxílio fornecido quanto à obtenção dos animais.

À docente Miriam Harumi Tsunemi, agradeço pela paciente contribuição na análise estatística dos resultados.

Aos meus amigos agradeço pelo apoio, conselhos e momentos de descontração. Obrigada por tornarem menos árdua e mais alegre, a minha trajetória na pós-graduação.

À equipe do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu – FMVZ/UNESP, em particular ao Carlos Pazini Junior, agradeço pelo auxílio e pelo esclarecimentos das dúvidas ao longo desses anos.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu – FMVZ/UNESP, agradeço pela disponibilização dos recursos necessários à essa pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), agradeço pelo Auxílio Financeiro à Pesquisa e à Bolsa de Estudos concedidos, que proporcionaram a realização deste estudo e a minha permanência e exclusividade no programa de pós-graduação.

*Listas de Abreviaturas,
Tabelas e Figuras*

LISTA DE ABREVIATURAS

%	por cento
<	menor que
>	maior que
±	mais ou menos
°	grau
CEEA	Comitê de Ética em Experimentação Animal
cm	centímetro
cm ³	centímetro cúbico
DP	desvio padrão
FeLV	vírus da leucemia felina
FIV	vírus da imunodeficiência felina
FOV	campo de visão
GRE	gradiente eco
IC95% LI	limite inferior do intervalo de confiança de 95%
IC95% LS	limite superior do intervalo de confiança de 95%
kg	quilo
L/min	litro por minuto
mg/kg	miligrama por quilo
ms	milissegundo
ml/kg/h	mililitro por quilo por hora
mm	milímetro
mm ³	milímetro cúbico
mmol/kg	milimol por quilo
N	quantidade
PCR	reação cadeia da polimerase
TE	tempo de eco
TR	tempo de repetição

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Valor de p obtido na comparação do parâmetro categórico referente à visibilização do corno ventricular temporal entre os grupos.....	33
Tabela 2 -	Valores de p obtidos na comparação múltipla entre os grupos do parâmetro categórico referente à visibilização do corno ventricular temporal.....	34
Tabela 3 -	Valor de p obtido na comparação do parâmetro categórico referente à visibilização da cavidade do bulbo olfatório entre os grupos.....	34
Tabela 4 -	Média, desvio padrão (DP), limites inferior (IC95% LI) e superior (IC95% LS) do intervalo de confiança de 95%, valores mínimos e máximos, e p-valor da comparação do peso e do volume intracraniano entre os grupos dos gatos adultos, maduros e geriátricos.....	35
Tabela 5 -	Média, desvio padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, valores mínimos e máximos, e p-valor da comparação das variáveis contínuas paramétricas relacionadas às mensurações ventriculares entre os grupos dos gatos adultos, maduros e geriátricos.....	37
Tabela 6 -	Diferença média, erro padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, e p-valor obtido no teste de comparação múltipla entre os grupos das variáveis contínuas paramétricas relacionadas às mensurações ventriculares com valores de p significativos.....	38
Tabela 7 -	Mediana, primeiro e terceiro quartis, valores mínimos e máximos, e p-valor da comparação das variáveis contínuas não paramétricas relacionadas às mensurações ventriculares entre os grupos dos gatos adultos, maduros e geriátricos.....	39
Tabela 8 -	Valores de p obtidos na comparação múltipla entre os grupos das variáveis contínuas não paramétricas relacionadas às mensurações ventriculares com valores de p significativos.....	40
Tabela 9 -	Média, desvio padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, e valores mínimos e máximos da altura, largura e volume das cavidades do bulbo olfatório obtidos em cada grupo.....	41
Tabela 10 -	Média, desvio padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, valores mínimos e máximos, e p-valor da comparação da	

	espessura da adesão intertalâmica entre os grupos dos gatos adultos, maduros e geriátricos.....	42
Tabela 11 -	Diferença média, erro padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, e p-valor obtido no teste de comparação múltipla entre os grupos da espessura da adesão intertalâmica.....	42
Tabela 12 -	Média, desvio padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, valores mínimos e máximos, e p-valor da comparação do volume cerebral e das porcentagens do volume cerebral e do volume do parênquima cerebral pelo intracraniano entre os grupos dos gatos adultos, maduros e geriátricos.....	43
Tabela 13 -	Diferença média, erro padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, e p-valor obtido no teste de comparação múltipla entre os grupos das porcentagens do volume cerebral e do volume do parênquima cerebral pelo intracraniano.....	43
Tabela 14 -	Mediana, primeiro e terceiro quartis, valores mínimos e máximos, e p-valor da comparação do volume cerebelar entre os grupos dos gatos adultos, maduros e geriátricos.....	44
Tabela 15 -	Média, desvio padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, valores mínimos e máximos, e p-valor da comparação da porcentagem do volume cerebelar pelo intracraniano entre os grupos dos gatos adultos, maduros e geriátricos.....	44
Tabela 16 -	Diferença média, erro padrão, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, e p-valor obtido no teste de comparação múltipla entre os grupos da porcentagem do volume cerebelar pelo intracraniano.....	44
Tabela 17 -	Diferenças entre os valores referentes às porcentagens dos parâmetros contínuos significativos, calculados a partir dos resultados encontrados para os adultos, entre os três grupos.....	45
Tabela 18 -	Valores obtidos na correlação de Pearson entre a porcentagem do volume do parênquima cerebral pelo intracraniano e a idade dos gatos.....	45
Tabela 19 -	Valores obtidos na correlação de Pearson entre a porcentagem do volume do parênquima cerebral pelo intracraniano e a porcentagem do volume cerebelar pelo intracraniano.....	46

Tabela 20 -	Valores obtidos na correlação de Pearson entre a porcentagem do volume ventricular total pelo intracraniano e a idade dos felinos.....	47
Tabela 21 -	Valores obtidos na correlação de Pearson entre a porcentagem do volume cerebelar pelo intracraniano e a idade.....	47
Tabela 22 -	Valores obtidos na correlação de Pearson entre a idade e a espessura da adesão intertalâmica dos gatos.....	48
Tabela 23 -	Valores obtidos na correlação de Pearson entre a porcentagem do volume do parênquima cerebral pelo intracraniano e a espessura da adesão intertalâmica.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Demonstração do posicionamento do animal durante o exame de ressonância magnética.....	23
Figura 2 -	Foto ilustrando o monitoramento multiparamétrico dos animais durante a ressonância magnética.....	23
Figura 3 -	Imagens encefálicas transversais adquiridas por ressonância magnética, na sequência ponderada em T1, de uma fêmea de 13 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, ilustrando a mensuração da altura dos ventrículos laterais (a), largura do terceiro ventrículo (b), largura do aqueduto mesencefálico (c) e altura do quarto ventrículo (d).....	25
Figura 4 -	Imagens encefálicas obtidas por ressonância magnética, demonstrando a mensuração da altura (a) e largura (b) da cavidade do bulbo olfatório de um macho de 12 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, no plano transversal, na sequência ponderada em T1.....	25
Figura 5 -	Imagens cerebrais adquiridas por ressonância magnética, em plano transversal, na sequência ponderada em T1, de uma fêmea de 13 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, ilustrando a mensuração do volume dos ventrículos laterais.....	26
Figura 6 -	Imagens encefálicas obtidas por ressonância magnética, demonstrando a mensuração do volume do terceiro ventrículo de uma fêmea de 13 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, no plano transversal, na sequência ponderada em T1.....	26
Figura 7 -	Imagens encefálicas adquiridas por ressonância magnética, em plano transversal, na sequência ponderada em T1, de uma fêmea de 13 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, ilustrando a mensuração do volume do aqueduto mesencefálico.....	27
Figura 8 -	Imagens encefálicas obtidas por ressonância magnética, demonstrando a mensuração do volume do quarto ventrículo de uma fêmea de 13 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, no plano transversal, na sequência ponderada em T1.....	27

Figura 9 -	Imagens encefálicas adquiridas por ressonância magnética, em plano transversal, na sequência ponderada em T1, de um macho de 12 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, ilustrando a mensuração do volume da cavidade do bulbo olfatório.....	28
Figura 10 -	Imagens cerebrais obtidas por ressonância magnética, demonstrando a mensuração da espessura da adesão intertalâmica de uma fêmea de 14 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, no plano transversal, na sequência ponderada em T1 (a) e em T2 (b).....	28
Figura 11 -	Imagens encefálicas adquiridas por ressonância magnética, em plano transversal, na sequência ponderada em T1, de uma fêmea de 14 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, ilustrando a mensuração do volume cerebral.....	29
Figura 12 -	Imagens encefálicas obtidas por ressonância magnética, demonstrando a mensuração do volume cerebelar de uma fêmea de 14 anos de idade, sem raça definida, da espécie felina, no plano transversal, na sequência ponderada em T1.....	30
Figura 13 -	Imagens encefálicas por ressonância magnética, em plano transversal, na sequência ponderada em T1, de indivíduos da espécie felina, sendo uma fêmea de 2 anos de idade, sem raça definida (a) e uma fêmea de 12 anos de idade, sem raça definida (b), ilustrando o aumento significativo das dimensões do ventrículo lateral direito (seta tracejada) e do terceiro ventrículo (seta) conforme o avanço da idade.....	40
Figura 14 -	Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre a porcentagem do volume do parênquima cerebral pelo intracraniano e a idade dos felinos.....	46
Figura 15 -	Gráfico de dispersão ilustrando a correlação entre as porcentagens do volume do parênquima cerebral e do volume cerebelar em relação ao intracraniano.....	46
Figura 16 -	Gráfico de dispersão ilustrando a correlação entre a porcentagem do volume ventricular total pelo intracraniano e a idade dos felinos.....	47
Figura 17 -	Gráfico de dispersão correlacionando a porcentagem do volume cerebelar pelo intracraniano e a idade dos gatos.....	48
Figura 18 -	Gráfico de dispersão correlacionando a espessura da adesão intertalâmica e a idade de cada felino.....	48

Figura 19 -	Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre a espessura da adesão intertalâmica e a porcentagem do volume do parênquima cerebral pelo intracraniano.....	49
-------------	---	----

Sumário

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1. Alterações imaginológicas relacionadas à senilidade encefálica.....	7
2.1.1. Redução volumétrica encefálica.....	7
2.1.1.1. Parênquima cerebral.....	7
2.1.1.2. Hipocampo.....	9
2.1.1.3. Tálamo.....	10
2.1.1.4. Cerebelo.....	10
2.1.2. Dilatação do sistema ventricular.....	11
2.1.3. Alterações na intensidade do sinal do parênquima encefálico.....	12
3. OBJETIVOS.....	16
4. HIPÓTESES.....	18
5. MATERIAIS E MÉTODO	20
5.1. Animais	20
5.2. Ressonância magnética.....	21
5.3. Avaliação das imagens encefálicas	24
5.4. Análise estatística	30
6. RESULTADOS	33
6.1. Ressonância magnética.....	33
7. DISCUSSÃO	51
8. CONCLUSÃO	57
9. REFERÊNCIAS.....	59
10. ARTIGOS CIENTÍFICOS.....	69

Resumo e Abstract

BABICSAK, V.R. **Estudo encefálico de gatos domésticos adultos, maduros e geriátricos por ressonância magnética**. Botucatu, 2016. 134p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O estudo teve como objetivo a determinação das alterações encefálicas relacionadas ao avanço da idade em gatos domésticos hígidos por meio da ressonância magnética. As hipóteses do presente estudo são de que os felinos apresentam dilatação do sistema ventricular, atrofia do parênquima encefálico e alterações focais na intensidade do sinal encefálico conforme o avanço da idade. Imagens encefálicas em cortes multiplanares na sequência T1, T2, FLAIR, GRE T2 e T1 pós-contraste foram obtidas de 12 animais adultos (1 a 6 anos), 11 maduros (7 a 11 anos) e 10 geriátricos (12 anos ou mais), em um equipamento de ressonância magnética de baixo campo. A altura e a porcentagem do volume do ventrículo lateral direito em relação ao volume intracraniano, assim como a largura e a porcentagem do volume do terceiro ventrículo em relação ao volume intracraniano, foram significativamente maiores nos animais geriátricos em comparação aos adultos. Os indivíduos geriátricos também demonstraram espessura da adesão intertalâmica e porcentagem do volume do parênquima cerebral em relação ao intracraniano significativamente menores que os encontrados nos adultos. Os resultados do presente estudo confirmaram as hipóteses relacionadas à dilatação ventricular, especificamente do ventrículo lateral direito e terceiro ventrículo, e à atrofia do parênquima cerebral, assim como da adesão intertalâmica, com o aumento da idade em gatos. No entanto, os resultados não ratificaram a hipótese referente à atrofia cerebelar e à alterações focais na intensidade do sinal encefálico nos felinos conforme o avanço da idade.

Palavras-chave: felinos, neuroanatomia, ressonância magnética, senilidade cerebral.

BABICSAK, V.R. Encephalic study of adult, mature and geriatric cats by magnetic resonance imaging. Botucatu, 2016. 134p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

The study aimed to determine age related changes in the brain of healthy domestic cats by MRI. The hypotheses of this study are that cats show dilatation of cerebral ventricular system, brain atrophy and focal changes in the intensity of the brain signal as advancing age. Multiplanar images on T1-weighted, T2-weighted, FLAIR, GRE T2 and post-contrast T1-weighted sequences were obtained from 12 adult (1-6 years), 11 mature (7-11 years) and 10 geriatric cats (12 years or more) in an low-field MRI equipment. The height and the percentage of the right lateral ventricle volume in relation to the intracranial volume, as well as the width and the percentage of the third ventricle volume in relation to the intracranial volume, were significantly higher in geriatric compared to the adult animals. The geriatric cats also demonstrated thickness of the interthalamic adhesion and percentage of cerebral parenchymal volume in relation to intracranial volume significantly lower than those found in the adult group. The results of this study confirm the hypotheses related to ventricular dilatation, specifically of the right lateral ventricle and third ventricle, and cerebral atrophy, as well as the interthalamic adhesion, with increasing age in cats. However, the results have not ratified the hypothesis related to the cerebellar atrophy and focal changes in the intensity of the brain signal in cats as advancing age.

Key words: felines, neuroanatomy, magnetic resonance imaging, aging brain.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Os avanços obtidos recentemente na Medicina Veterinária têm contribuído para o aumento da expectativa de vida dos animais que, por sua vez, resulta em um acréscimo no atendimento de pacientes geriátricos nas clínicas e hospitais veterinários. Esse fato implica em um maior desenvolvimento de estudos referentes às alterações senis, particularmente as relacionadas ao encéfalo, a fim de que alterações decorrentes do envelhecimento não sejam interpretadas erroneamente como distúrbios, comuns nos indivíduos desta faixa etária.

Durante o processo de senilidade, alterações estruturais e funcionais ocorrem normalmente nos órgãos e tecidos do organismo (Goldston e Hoskins, 1999). No entanto, alguns indivíduos podem apresentar anormalidades durante o processo de senilidade encefálica, resultando em distúrbios na habilidade cognitiva que inclui elementos como inteligência, memória, atenção, função executora e capacidade visuoespacial (Beason-Held e Horwitz, 2002).

Em felinos, as disfunções cognitivas mais comumente reportadas são: desorientação espacial (resultando em inapropriada eliminação de dejetos) e temporal, vocalização excessiva (especialmente à noite), alteração comportamental (incluindo inquietude e agressividade), redução da lambedura, distúrbio no ciclo de vigília e sono, e diminuição na atividade física (Gunn-Moore, 2014).

Foi constatado que cerca de 28% dos animais com idade entre 11 e 14 anos manifestam pelo menos uma alteração relacionada à disfunção cognitiva. Essa porcentagem aumenta para 50% em gatos com 15 anos de idade ou mais, sendo vocalização excessiva e andar compulsivo as alterações mais comuns (Gunn-Moore et al., 2007).

Acredita-se que a disfunção cognitiva resulta da alteração no fluxo sanguíneo cerebral, como diminuição do fluxo e presença de arteriosclerose e de pequenas hemorragias ao redor dos vasos sanguíneos, alterações já identificadas no cérebro de gatos geriátricos (Gunn-Moore et al., 2007). Anemia, alterações cardíacas e doenças que causam hipertensão e defeitos de coagulação também podem causar distúrbios no fluxo sanguíneo cerebral e hipóxia (Gunn-Moore, 2014).

Excesso de radicais livres também pode causar danos crônicos no parênquima encefálico (Landsberg e Araújo, 2005), levando à anormalidades similares às observadas na doença de Alzheimer, como alterações nas proteínas das células nervosas (hiperfosforilação de tau) e deposição de placas de proteínas fora dessas células (composta pela proteína beta-amilóide) (Gunn-Moore e Gunn-Moore, 2010).

Hipóxia cerebral grave e altas concentrações de proteína beta-amilóide podem lesionar os pericitos, elementos que envolvem as células endoteliais da rede de capilares no encéfalo, e resultar em disfunção endotelial e, consequentemente, em danos na permeabilidade da barreira hematoencefálica (Montagne et al., 2015). Essa alteração, por sua vez, pode ocasionar distúrbio na depuração da proteína beta-amilóide, promovendo acúmulo maior desse elemento, e levar à hiperfosforilação tau (Sagare et al., 2013).

Em humanos, pesquisas imaginológicas relacionando a senilidade e o parênquima encefálico têm propiciado a diferenciação de processos senis normais e anormais, possibilitando, dessa forma, o diagnóstico de diversos distúrbios, incluindo a doença de Alzheimer (Chan et al., 2001a; Chan et al., 2001b; Resnick et al., 2003).

Dentre as modalidades de imagem, a ressonância magnética é o exame mais indicado e utilizado para a avaliação encefálica por demonstrar grande contraste entre os tecidos, além de possibilitar a avaliação em diversos planos e sem sobreposição de imagem. Por meio dessa técnica, em que um forte campo magnético e pulsos de energia de radiofrequência levam os tecidos a emitir sinais de energia característica (Curry et al., 1990), foram determinados alguns achados de imagem que têm sido utilizados para o diagnóstico da doença de Alzheimer em humanos, como a atrofia cerebral total (Chan et al., 2001a), em particular da área orbital frontal (Resnick et al., 2003) e do lobo temporal, principalmente do hipocampo (Chan et al., 2001b). Esses achados de atrofia ocorrem de forma mais pronunciada nos indivíduos afetados pela doença de Alzheimer que nos demais, demonstrando, dessa forma, a importância do conhecimento das alterações encefálicas em processos normais de senilidade.

Até o momento, não foram publicados dados de pesquisas imaginológicas correlacionando o encéfalo de felinos domésticos e a senilidade, segundo o conhecimento do autor. Portanto, o presente estudo teve como objetivo a determinação das alterações encefálicas relacionadas ao avanço da idade, por meio da avaliação e comparação das imagens obtidas por ressonância magnética entre gatos hígidos adultos, maduros e geriátricos.

Conclusão

8. CONCLUSÃO

Os resultados confirmaram as hipóteses do estudo de que os felinos sofrem dilatação ventricular conforme o avanço da idade, mais especificamente do ventrículo lateral direito e terceiro ventrículo, e de que os cornos temporais dos ventrículos laterais se expandem com a idade, sendo evidenciados com maior frequência com a progressão da mesma.

A hipótese do estudo de que os gatos apresentam atrofia do parênquima encefálico foi parcialmente confirmada. Foi constatado que os gatos apresentam perda tecidual do parênquima cerebral e da adesão intertalâmica com o aumento da idade, no entanto, não foi confirmada a hipótese de que o parênquima cerebelar desses indivíduos sofre atrofia durante o processo de senilidade.

Os resultados do presente estudo também não corroboraram a hipótese de que alterações focais na intensidade do sinal do parênquima encefálico ocorrem nos gatos com a progressão da idade.

Referências

9. REFERÊNCIAS

- AL-AWDAN, A.E-W.A.; SHALABY, S.A.; MEHLAB, E.M.; SHAZLY A.M.E. Age-related Measurements and Indices of Normal Human Brain Fourth Ventricle: A Computed Tomography Study. *International Journal of Clinical and Development Anatomy*, v. 1, p. 22-31, 2015.
- AWAD, I.A.; SPETZLER, R.F.; HODAK, C.A.; AWAD, C.A.; CAREY, R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*, v. 17, p. 1084-1089, 1986.
- BEASON-HELD, L.L.; HORWITZ, B. Aging Brain. In: RAMACHANDRAN, V.S. *Encyclopedia of the Human Brain*. New York: Academic Press, 2002. p. 43-57.
- BERGFIELD, K.L.; HANSON, K.D.; CHEN, K.; TEIPEL, S.J.; HAMPEL, H.; RAPOPORT, S.I.; MOELLER, J.R.; ALEXANDER, G.E. Age-related networks of regional covariance in MRI gray matter: reproducible multivariate patterns in healthy aging. *Neuroimage*, v. 49, p. 1750-1759, 2010.
- BORRÀS, D.; FERRER, I.; PUMAROLA, M. Age-related changes in the brain of the dog. *Veterinary Pathology*, v. 36, p. 202-211, 1999.
- BUSCHHÜTER, D.; SMITKA, M.; PUSCHMANN, S.; GERBER, J.C.; WITT, M.; ABOLMAALI, N.D.; HUMMEL, T. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, v. 42, p. 498-502, 2008.
- CHAN, D.; FOX, N.C.; JENKINS, R.; SCAHILL, R.I.; CRUM, W.R.; ROSSOR, M.N. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology*, v. 57, p. 1756-1763, 2001a.
- CHAN, D.; FOX, N.C.; SCAHILL, R.I.; CRUM, W.R.; WHITWELL, J.L.; LESCHZINER, G.; ROSSOR, A.M.; STEVENS, J.M.; CIPOLOTTI, L.; ROSSOR, M.N. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, v. 49, p. 433-442, 2001b.
- CHEN, C.C.; TUNG, Y.Y.; CHANG, C. A lifespan MRI evaluation of ventricular enlargement in normal aging mice. *Neurobiology of Aging*, v. 32, p. 2299-2307, 2011.
- COFFEY, C.E.; WILKINSON, W.E.; PARASHOS, L.A.; SOADY, S.A.R.; SULLIVAN, R.J.; PATTERSON, L.J.; FIGIEL, G.S.; WEBB, M.C.; SPRITZER, C.E.; DJANG, W.T.

- Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain - A cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*, v. 42, p. 527-536, 1992.
- COURCHESNE, E.; CHISUM, H.J.; TOWNSEND, J.; COWLES, A.; COVINGTON, J.; EGAAS, B.; HARWOOD, M.; HINDS, S.; PRESS, G.A. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, v. 216, p. 672-682, 2000.
- CURRY, T.; DOWDEY, J.; MURRAY, R. *Christensen's physics of diagnostic radiology*. 4 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.
- De LEEUW, F.E.; DE GROOT, J.C.; OUDKERK, M.; WITTEMAN, J.C.; HOFMAN, A.; VAN GIJN, J.; BRETELER, M.M. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Annals of Neurology*, v. 46, p. 827-833, 1999.
- DeCARLI, C.; MASSARO, J.; HARVEY, D.; HALD, J.; TULLBERG, M.; AU, R.; WOLF, P.A. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiology of Aging*, v. 26, p. 491-510, 2005.
- DeCARLI, C.; MILLER, B.L.; SWAN, G.E.; REED, T.; WOLF, P.A.; GARNER, J.; CARMELLI, D. Predictors of brain morphology for the men of the NHLBI twin study. *Stroke*, v. 30, p. 529-536, 1999.
- DeCARLI, C.; MURPHY, D.G.; TRANH, M.; GRADY, C.L.; HAXBY, J.V.; GILLETTE, J.A.; SALERNO, J.A.; GONZALES-AVILES, A.; HONVITZ, B.; RAPOPORT, S.I.; SCHAPIRO, M.B. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology*, v. 45, p. 2077-2084, 1995.
- DU, A.T.; SCHUFF, N.; CHAO, L.L.; KORNAK, J.; JAGUST, W.J.; KRAMER, J.H.; WEINER, M.W. Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiology of Aging*, v. 27, p. 733-740, 2006.
- ESCALONA, P.R.; MCDONALD, W.M.; DORAISWAMY, P.M.; BOYKO, O.B.; HUSAIN, M.M.; FIGIEL, G.S.; LASKOWITZ, D.; ELLINWOOD, E.H.Jr., KRISHNAN, K.R. In vivo stereological assessment of human cerebellar volume: effects of gender and age. *American Journal of Neuroradiology*, v. 12, p. 927-929, 1991.
- FAZEKAS, F.; KLEINERT, R.; OFFENBACHER, H.; SCHMIDT, R.; KLEINERT, G.; PAYER, F.; RADNER, H.; LECHNER, H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, v. 43, p. 1683-1689, 1993.
- FITZMAURICE, S.N. *Saunders Solutions in Small Animal Practice: Small Animal Neurology*. London: Elsevier, 2010. 332pp.

- FJELL, A.M.; MCEVOY, L.; HOLLAND, D.; DALE, A.M.; WALHOVD, K.B. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*, v. 117, p. 20-40, 2014.
- FJELL, A.M.; WALHOVD, K.B.; FENNEMA-NOTESTINE, C.; MCEVOY, L.K.; HAGLER, D.J.; HOLLAND, D.; BREWER, J.B.; DALE, A.M. One-year brain atrophy eviden in healthy aging. *Journal of Neuroscience*, v. 29, p. 15223-15231, 2009.
- FORTNEY, W.D. Implementing a successful senior/geriatric health care program for veterinarians, veterinary technicians, and office managers. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v.42, p. 823-834, 2012.
- FOTENOS, A.F.; SNYDER, A.Z.; GIRTON, L.E.; MORRIS, J.C.; BUCKNER, R.L. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology*, v. 64, p. 1032-1039, 2005.
- FUSTER, J.M. Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, v. 31, p. 319-333, 2002.
- GE, Y.; GROSSMAN, R.I.; BABB, J.S.; RABIN, M.L.; MANNON, L.J.; KOLSON, D. L. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *American Journal of Neuroradiology*, v. 23, p. 1327-1333, 2002.
- GOLDSTON, R.T.; HOSKINS, J.D. *Geriatrics e gerontologia cão e gato*. 1 ed. São Paulo: Roca, 1999. p. 1-12.
- GONZÁLES-SORIANO, J.; GARCÍA, M.; CONTRERAS-RODRIGUEZ, J.; MARTÍNEZ-SAINTZ, P.; RODRIGUÉS-VEIGA, E. Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. *Annals of Anatomy*, v. 183, p. 283-291, 2001.
- GOOD, C.D.; JOHNSRUDE, I.S.; ASHBURNER, J.; HENSON, R.N.; FRISTON, K.J.; FRACKOWIAK, R.S. A voxel-based morphometric study of aging in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, v. 14, p. 21-36, 2001.
- GRUETER, B.E.; SCHULZ, U.G. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgraduate Medical Journal*, v. 88, p. 79-87, 2012.
- GUNN-MOORE, D.A. Dementia in geriatric cats. *Veterinary Times*, p. 14-16, 2014.
- GUNN-MOORE, D.A.; GUNN-MOORE F.J. Growing old is not for wimps. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 12, p. 835-836, 2010.
- GUNN-MOORE, D.A.; MOFFAT, K.; CHRISTIE, L.A.; HEAD, E. Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. *Journal of Small Animal Practice*, v. 48, p. 546-553, 2007.

- HASEGAWA, D.; YAYOSHI, N.; FUJITA, Y.; FUJITA, M.; ORIMA, H. Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 46, p. 452-457, 2005.
- HAYASHI, N.; WATANABE, Y.; MASUMOTO, T.; MORI, H.; AOKI, S.; OHTOMO, K.; OKITSU, O.; TAKAHASHI, T. Utilization of low-field MR scanners. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, v. 3, p. 27-38, 2004.
- HEAD, E.; MCCLEARY, R.; HAHN, F.F.; MILGRAM, N.W.; COTMAN, C.W. Region-specific age at onset of beta-amyloid in dogs. *Neurobiology of Aging*, v. 21, p. 89-96, 2000.
- HOOGENDAM, Y.Y.; VAN DER GEEST, J.N.; VAN DER LIJN, F.; VAN DER LUGT, A.; NIESSEN, W.J.; KRESTIN, G.P.; HOFMAN, A.; VERNOOIJ, M.W.; BRETELER, M.M.; IKRAM, M.A. Determinants of cerebellar and cerebral volume in the general elderly population. *Neurobiology of Aging*, v. 33, p. 2774-2781, 2012.
- HUMPHREY, T. The development of the olfactory and the accessory olfactory formations in human embryos and fetuses. *Journal of Comparative Neurology*, v. 73, p. 431-468, 1940.
- JÄNCKE, L.; MÉRILLAT, S.; LIEM, F.; HÄNGGI, J. Brain size, sex, and the aging brain. *Human Brain Mapping*, v. 36, p. 150-169, 2015.
- JEERAKATHIL, T.; WOLF, P.A.; BEISER, A.; HALD, J.K.; AU, R.; KASE, C.S.; DeCARLI, C. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke*, v. 35, p. 1831-1835, 2004.
- JERNIGAN, T.L.; ARCHIBALD, S.L.; BERHOW, M.T.; SOWELL, E.R.; FOSTER, D.S.; HESSELINK, J.R. Cerebral structure on MRI. Localization of age-related changes. *Biological Psychiatry*, v. 29, p. 55-67, 1991.
- JERNIGAN, T.L.; ARCHIBALD, S.L.; FENNEMA-NOTESTINE, C.; GAMST, A.C.; STOUT, J.C.; BONNER, J.; HESSELINK, J.R. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging*, v. 22, p. 581-594, 2001.
- KIM, J.H.; JEON, H.W.; WOO, E.J.; PARK, H.M. Dilation of the olfactory bulb cavity concurrent with hydrocephalus in four small breed dogs. *Journal of Veterinary Science*, v. 10, p. 173-175, 2010.
- KRUGGEL, F. MRI-based volumetry of head compartments: normative values of healthy adults. *Neuroimage*, v.30, p. 1-11, 2006.

- LAFLAMME, D.; GUNN-MOORE, D. Nutrition of aging cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v. 44, p. 761-774, 2014.
- LANDSBERG, G.L.; ARAUJO, J.A. Behaviour problems in geriatric pets. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, v. 35, p. 675-698, 2005.
- LAUBNER, S.; ONDREKA, N.; FAILING, K.; KRAMER, M.; SCHMIDT, M.J. Magnetic resonance imaging signs of high intraventricular pressure - comparison of findings in dogs with clinically relevant internal hydrocephalus and asymptomatic dogs with ventriculomegaly. *BMC Veterinary Research*, v. 11, p. 181, 2015.
- LEMAY, M. Radiologic changes of the aging brain and skull. *American Journal of Roentgenology*, v. 143, p. 383-389, 1984.
- LUND, E.M.; ARMSTRONG, P.J.; KIRK, C.A.; KOLAR, L.M.; KLAUSNER, J.S. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 214, p. 1336-1341, 1999.
- MAILLARD, P.; FLETCHER, E.; HARVEY, D.; CARMICHAEL, O.; REED, B.; MUNGAS, D.; DeCARLI, C. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke*, v. 42, p.1917-1922, 2011.
- MAILLARD, P.; SESHADRI, S.; BEISER, A.; HIMALI, J.J.; AU, R.; FLETCHER, E.; DeCARLI, C. Effects of systolic blood pressure on white- matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurology*, v. 11, p. 1039–1047, 2012.
- MANIEGA, S.M.; VALDÉS HERNÁNDEZ, M.C.; CLAYDEN, J.D.; ROYLE, N.A.; MURRAY, C.; MORRIS, Z.; ARIBISALA, B.S.; GOW, A.J.; STARR, J.M.; BASTIN M.E.; DEARY, I.J.; WARDLAW, J.M. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain. *Neurobiology of Aging*, v. 36, p. 909-918, 2015.
- MARNER, L.; NYENGAARD, J. R.; TANG, Y.; PAKKENBERG, B. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *Journal of Comparative Neurology*, v. 462, p. 144-152, 2003.
- MATSUMAE, M.; KIKINIS, R.; MÓROCH, I.A.; LORENZO, A.V.; SÁNDOR, T.; ALBERT, M.S.; BLACK, P.M.; JOLESZ, F.A. Age-related changes in intracranial compartment volumes in normal adults assessed by magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, v. 84, p. 982-991, 1996.

- MEIER-RUGE, W.; ULRICH, J.; BRÜHLMANN, M.; MEIER, E. Age-Related White Matter Atrophy in the Human Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 673, p. 260–269, 1992.
- MEYER, J.S.; KAWAMURA, J.; TERAYAMA, Y. White matter lesions in the elderly. *Journal of Neurological Science*, v. 110, p. 1-7, 1992.
- MONTAGNE, A.; BARNES, S.R.; SWEENEY, M.D.; HALLIDAY, M.R.; SAGARE, A.P.; ZHAO, Z.; TOGA, A.W.; JACOBS, R.E.; LIU, CY.; AMEZCUA, L.; HARRINGTON, M.G.; CHUI, H.C.; LAW, M.; ZLOKOVIC, B.V. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*, v. 85, p. 296-302, 2015.
- PAREDES, M.F.; SORRELLS, S.F.; GARCIA-VERDUGO, J.M.; ALVAREZ-BUYLLA, A. Brain size and limits to adult neurogenesis. *Journal of Comparative Neurology*, v. 524, p. 646-664, 2016.
- PEARSON, AD. The development of the olfactory nerve in man. *Journal of Comparative Neurology*, v. 75, p. 199-217, 1941.
- PFEFFERBAUM, A.; ROHLFING, T.; ROSENBLOOM, M.J.; CHU, W.; COLRAIN, I.M., SULLIVAN, E.V. Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas-based parcellation of MRI. *NeuroImage*, v. 65, p. 176-193, 2013.
- PFEFFERBAUM, A.; SULLIVAN, E. V.; JERNIGAN, T. L.; ZIPURSKY, R. B.; ROSENBLOOM, M. J.; YESAVAGE, J. A.; TINKLENBERG, J. R. A quantitative analysis of CT and cognitive measures in normal aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, v. 35, p. 115-136, 1990.
- PLATT, S.; GAROSI, L. Hydrocephalus. In: PLATT, S.; GAROSI, L. *Small Animal Neurological Emergencies*. London: Manson Publishing Ltd / The Veterinary Press, 2012. p. 116–117.
- PUGLIESE, M.; CARRASCO, J.P.; GOMEZ-ANSON, B.; ANDRADE, C.; ZAMORA, A.; RODRÍGUEZ, M.J.; MASCORT, J.; MAHY, N. Magnetic resonance imaging of cerebral involutional changes in dogs as markers of aging: an innovative tool adapted from a human visual rating scale. *Veterinary Journal*, v. 186, p. 166-171, 2010.
- RAZ, N.; GUNNING-DIXON, F.; HEAD, D.; WILLIAMSON, A.; ACKER, J.D. Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: a prospective MR study of healthy adults. *American Journal of Neuroradiology*, v. 22, p. 1161-1167, 2001.
- RAZ, N.; LINDENBERGER, U.; RODRIGUE, K.M.; KENNEDY, K.M.; HEAD, D.; WILLIAMSON, A.; ACKER, J.D. Regional brain changes in aging healthy adults:

- general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, v. 15, p. 1676-1689, 2005.
- RESNICK, S.M.; GOLDSZAL, A.F.; DAVATZIKOS, C.; GOLSKI, S.; KRAUT, M.A.; METTER, E.J.; BRYAN, R.N.; ZONDERMAN, A.B. One-year Age Changes in MRI Brain Volumes in Older Adults. *Cerebral Cortex*, v. 10, p. 464-472, 2000.
- RESNICK, S.M.; PHAM, D.L.; KRAUT, M.A.; ZONDERMAN, A.B.; DAVATIKOS, C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *Journal of Neuroscience*, v. 23, p. 3295-3301, 2003.
- RHYU, I.J.; CHO, T.H.; LEE, N.J.; UHM, C.S.; KIM, H.; SUH, Y.S. Magnetic resonance image-based cerebellar volumetry in healthy Korean adults. *Neuroscience Letters*, v. 270, p. 149-152, 1999.
- SAGARE, A.P.; BELL, R.D.; ZHAO, Z.; MA, Q.; WINKLER, E.A.; RAMANATHAN, A.; ZLOKOVIC, B.V. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nature Communications*, v. 4, p. 2932, 2013.
- SCAHILL, R.I.; FROST, C.; JENKINS, R.; WHITWELL, J.L.; ROSSOR, M.N.; FOX, N.C. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, v. 60, p. 989-994, 2003.
- SEELEY, W.W.; CRAWFORD, R.K.; ZHOU, J.; MILLER, B.L.; GREICIUS, M.D. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, v. 62, p. 42-52, 2009.
- SMITH, C.D.; CHEBROLU, H.; WEKSTEIN, D.R.; SCHMITT, F.A.; MARKESBERY, W.R. Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging*, v. 28, p. 1075-1087, 2007.
- SMITKA, M.; ABOLMAALI, N.; WITT, M.; GERBER, J.C.; NEUHUBER, W.; BUSCHHUETER, D.; PUSCHMANN, S.; HUMMEL T. Olfactory bulb ventricles as a frequent finding in magnetic resonance imaging studies of the olfactory system. *Neuroscience*, v. 162, p. 482-485, 2009.
- STORSVE, A.B.; FJELL, A.M.; TAMNES, C.K.; WESTLYE, L.T.; OVERBYE, K.; AASLAND, H.W.; WALHOVD, K.B. Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: regions of accelerating and decelerating change. *Journal of Neuroscience*, v. 34, p. 8488-8498, 2014.
- SU, M-Y.; TAPP, P.D.; VU, L.; CHEN, Y-F.; CHU, Y.; MUGGENBURG, B.; CHIOU, J.Y.; CHEN, C.; WANG, J.; BRACCO, C.; HEAD, E. A longitudinal study of brain morphometrics using serial magnetic resonance imaging analysis in a canine model of

- aging. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 29, p. 389-397, 2005.
- SULLIVAN, E.V.; PFEFFERBAUM, A.; ADALSTEINSSON, E.; SWAN, G.E.; CARMELLI, D. Differential rates of regional change in callosal and ventricular size: A 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cerebral Cortex*, v. 12, p. 438-445, 2002.
- SZENTKUTI, A.; GUDERIAN, S.; SCHILTZ, K.; KAUFMANN, J.; MÜNTE, T.F.; HEINZE, H.J.; DÜZEL, E. Quantitative MR analyses of the hippocampus: unspecific metabolic changes in aging. *Journal of Neurology*, v. 251, p. 1345-1353, 2004.
- TAPP, P.D.; SIWAK, C.T. The canine model of human brain aging: cognition, behavior, and neuropathology. In: CONN, P.M. *Handbook of Models for Human Aging*. New York: Academic Press, 2006. p. 415-434.
- TAPP, P.D.; SIWAK, C.T.; GAO, F.Q.; CHIOU, J.Y.; BLACK, S.E.; HEAD, E.; MUGGENBURG, B.A.; COTMAN, C.W.; MILGRAM, N.W.; SU, M.Y. Frontal lobe volume, function, and beta-amyloid pathology in a canine model of aging. *Journal of Neuroscience*, v. 24, p. 8205-8213, 2004.
- TURLEJSKI, K.; DJAVADIAN, R. Life-long stability of neurons: a century of research on neurogenesis, neuronal death and neuron quantification in adult CNS. *Progress in Brain Research*, v. 136, p. 39-65, 2002.
- UH, J.; YEZHUVATH, U.; CHENG, Y.; LU, H. In vivo vascular hallmarks of diffuse leukoaraiosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 32, p. 184-190, 2010.
- VAN DER ELST, W.; VAN BOXTEL, M.P.; VAN BREUKELE, G.J.; JOLLES, J. Assessment of information processing in working memory in applied settings; the paper and pencil memory scanning test. *Psychological Medicine*, v. 37, p. 1335-1344, 2007.
- WALHOVD, K.B.; FJELL, A.M.; REINVANG, I.; LUNDERVOLD, A.; DALE, A.M.; EILERTSEN, D.E.; QUINN, B.T.; SALAT, D.; MAKRIS, N.; FISCHL, B. Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, v. 26, p. 1261-1270, 2005.
- WALHOVD, K.B.; WESTLYE, L.T.; AMLIEN, I.; ESPESETH, T.; REINVANG, I.; RAZ, N.; AGARTZ, I.; SALAT, D.H.; GREVE, D.N.; FISCHL, B.; DALE, A.M.; FJELL, A.M. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiology of Aging*, v. 32, p. 916-932, 2011.
- WEN, W.; SACHDEV, P. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *NeuroImage*, v. 22, p. 144-154, 2004.

YOUSEM, D.M.; GECKLE, R.J.; BILKER, W.B.; DOTY, R.L. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 855, p. 546-555, 1998.

ZIEGLER, G.; DAHNKE, R.; JÄNCKE, L.; YOTTER, R.A.; MAY, A.; GASER, C. Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Human Brain Mapping*, v. 33, p. 2377–2389, 2012.