

Banco de encéfalos humanos: uma ferramenta importante para o estudo do envelhecimento cerebral

Bank of human encephala: an important tool for the study of brain aging

Banco de encéfalos humanos: una herramienta importante para el estudio del envejecimiento del cerebro

*Renata Eloah de Lucena Ferretti**

*Lea Tenenholz Grinberg***

*Renata Elena Paraíso Leite****

*José Marcelo Farfel*****

*Carlos Augusto Gonçalves Pasqualucci******

*Ricardo Nitrini******

*Wilson Jacob Filho******

RESUMO: Para o melhor entendimento dos processos relacionados a senescência e à senilidade cerebral, o estudo do tecido cerebral é mandatório, tanto nos seus aspectos macroscópicos quanto microscópicos, sobretudo quando os dados encontrados na análise anátomo – patológica podem ser correlacionados com as condições clínico – funcionais dos indivíduos. De modo a propiciar ferramentas para o estudo do envelhecimento cerebral, foi criado o Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP (BEHGEEC), em 2003. O presente estudo tem como objetivo descrever a experiência do GEEC na criação e implementação de um banco de encéfalos humanos com fins de ensino e pesquisa e para tanto, relata a experiência do GEEC desde sua criação até seu funcionamento, apontando os procedimentos de coleta e processamento dos casos incluídos e suas rotinas de estudo, ensino e pesquisa.

PALAVRAS-CHAVE: Encéfalo. Bancos de tecidos. Envelhecimento.

ABSTRACT: For a better understanding of processes related to senescence and to brain senility, the study of brain tissue is mandatory, regarding both the microscopic and the macroscopic aspects, over all when data found in anatomopathological analysis may be correlated to clinical-functional conditions of individuals. In order to make available tools for the study of brain aging, the Bank of Human Encephala of the Group of Studies in Brain Aging of FMUSP was created (BEHGEEC) in 2003. The present study aims to describe the experience of GEEC in the creation and implementation of a bank of human encephala with purposes of teaching and research and for this it narrates the experience of GEEC since its creation until its functioning, pointing to procedures of collection and processing of cases and its routines of study, teaching and research.

KEYWORDS: Brain. Tissue banks. Aging.

RESUMEN: Para una mejor comprensión de los procesos relacionados con la senectud y con la senilidad del cerebro, el estudio del tejido del cerebro es obligatorio, respecto a los aspectos microscópicos y a los macroscópicos, sobre todo cuando los datos encontrados en el análisis anatomopatológica se pueden correlacionar a las condiciones clínico-funcionales de los individuos. Para hacer las herramientas disponibles para el estudio del envejecimiento del cerebro, el banco de encéfalos humanos del grupo de estudios en el envejecimiento del cerebro de FMUSP (BEHGEEC) fue creado en 2003. Este estudio intenta describir la experiencia de GEEC en la creación y puesta en práctica de un banco de encéfalos humanos con propósitos de enseñanza y de investigación y para esto narra la experiencia de GEEC desde su creación hasta su funcionamiento, señalando a los procedimientos de la colección y del procesamiento de casos y a sus rutinas de estudio, enseñanza y investigación.

PALABRAS LLAVE: Encéfalo. Bancos de tejidos. Envejecimiento.

* Enfermeira gerontóloga pela UNIFESP; Doutora em Ciências pela FMUSP. Membro do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP e do Serviço de Geriatria do HC-FMUSP. Centro Universitário São Camilo – São Paulo. Serviço de Geriatria do HC-FMUSP. E-mail: reloah@usp.br; rferretti@scamilo.edu.br

** Médica patologista. Doutora em Ciências pela FMUSP. Departamento de Patologia da FMUSP.

*** Fisioterapeuta. Especialista em Gerontologia pela FMUSP. Doutoranda em Ciências pela FMUSP. Departamento de Patologia da FMUSP.

**** Médico Geriatra pela AMB/SBGG. Doutorando em Ciências pela FMUSP. Serviço de Geriatria do HC-FMUSP.

***** Médico Patologista. Professor Doutor da FMUSP. Diretor do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital. Departamento de Patologia da FMUSP. Serviço de Verificação de Óbitos da Capital.

***** Médico Neurologista. Professor Livre Docente pela FMUSP. Professor Associado da FMUSP. Departamento de Neurologia da FMUSP.

***** Médico Geriatra. Professor Livre Docente pela FMSUP. Professor Titular da cadeira de Geriatria da FMUSP. Serviço de Geriatria do HC-FMUSP.

Os autores são membros do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP.

Introdução

O envelhecimento populacional é um fenômeno contínuo e progressivo. O envelhecimento cerebral, normal e patológico, tem recebido destaque, sobretudo pelo grande impacto das alterações decorrentes das doenças neurodegenerativas na vida de idosos, seus familiares e na rede de suporte de saúde e social.

Para o melhor entendimento dos processos relacionados a senescência e à senilidade cerebral, o estudo do tecido cerebral é mandatório, tanto nos seus aspectos macroscópicos quanto microscópicos, sobretudo quando os dados encontrados na análise anátomo-patológica podem ser correlacionados com as condições clínico-funcionais dos indivíduos.

De modo a propiciar ferramentas para o estudo do envelhecimento cerebral, foi criado o Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que tem como objetivos: construir um banco de tecido cerebral humano de excelência, com captação de grande quantidade de encéfalos utilizando modernas técnicas de conservação e disponibilizando material para pesquisas, por meio de parcerias; avaliar as alterações neuropatológicas em indivíduos idosos (em intensidade e frequência) e correlacionar as características destas alterações (qualitativas e quantitativas) com as condições funcionais próximas ao momento de morte; desenvolver um núcleo de pesquisas fornecendo resultados originais e com aplicações práticas na área do envelhecimento cerebral e doenças relacionadas, colocando o País em destaque no cenário científico internacional, auxiliando na formação de massa crítica de pesquisadores no assunto.

O presente estudo tem como objetivo descrever a experiência do GEEC na criação e implementação de um banco de encéfalos humanos com fins de ensino e pesquisa.

Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral

O Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral (BEH-GEEC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo surgiu da necessidade de coleta de tecido cerebral para análise de condições relacionadas com o envelhecimento cerebral.

Em 2003, pesquisadores das disciplinas de patologia, neurologia da FMUSP e do serviço de geriatria do Hospital das Clínicas da mesma faculdade se reuniram com interesse comum de estudar o tecido cerebral, do ponto de vista anátomo-patológico e clínico-funcional. Esse grupo de pesquisadores, que surgiu da união destas disciplinas, formou o Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GEEC – FMUSP). O GEEC é composto por especialistas nas áreas de neurologia, geriatria, patologia e gerontologia.

De setembro de 2003 a abril de 2004, foram elaborados todos os protocolos de coleta do tecido e avaliação anátomo-patológica e clínica. Os protocolos foram elaborados com base nos procedimentos previamente descritos por outros bancos de encéfalos, sediados mundialmente.

Na medida em que os demais bancos de encéfalos mundiais coletam as informações clínicas unicamente baseadas na avaliação dos prontuários médicos dos casos incluídos, não existem escalas de

avaliação clínico-funcional previamente validadas para aplicação no período *post-mortem*. O protocolo clínico foi, então, elaborado com base em instrumentos validados e mundialmente utilizados de avaliação clínico-funcional e cognitiva de idosos e adaptados para a aplicação *post-mortem*, por meio de informação colateral. A escolha das escalas seguiu o princípio de aplicabilidade retrospectiva, por meio da informação colateral.

Neste período de ajuste do protocolo, ele foi submetido à análise mediante o desenvolvimento de um estudo “piloto” e ajustado para o perfil da amostra ao qual seria submetido. Em abril de 2004, foi iniciada a coleta dos casos no serviço de verificação de óbitos da capital.

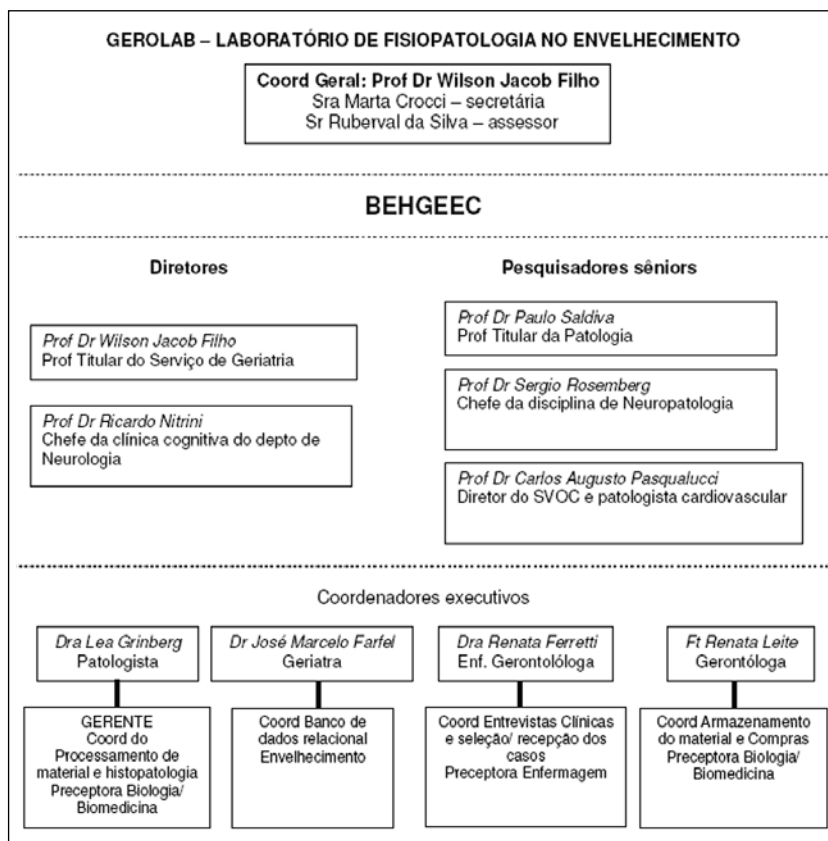
O projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e também pelo Comitê Nacional de Ética e Pesquisa, respeitando a regulamentação nacional para pesquisas envolvendo seres humanos^{1,2,3}. Os casos são incluídos no projeto apenas após consentimento informado.

Panorama atual

Atualmente, após cinco anos do início, o BEHGEEC está localizado na Faculdade de Medicina da USP e utiliza o espaço do Gerolab (Laboratório de Fisiopatologia no Envelhecimento). O BEHGEEC respeita uma estrutura organizacional bem definida, conforme mostra a Figura 1.

Todo o processo se inicia no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC). Os casos incluídos no BEHGEEC são coletados no SVOC do Estado de São Paulo. Trata-se de um serviço que realiza aproximadamente 13.000 necrópsias por ano, sendo que, dessas, aproxima-

Figura 1. Estrutura organizacional do BEHGEEC da FMUSP. São Paulo, 2008



Fonte: BEHGEEC, FMUSP, 2008.

damente 8.000 são de indivíduos idosos. O SVOC é responsável pela realização das necrópsias de indivíduos que faleceram na Região Metropolitana da Grande São Paulo⁴.

As necrópsias são mandatórias para todos os indivíduos cuja causa de óbito não foi definida em vida. O SVOC realiza as necrópsias de indivíduos que tenham falecido de morte natural. Os casos de morte por causas externas (acidentes, homicídios, suicídios) são encaminhados ao Instituto Médico Legal.

Em São Paulo, entre 2004 e 2005, ocorreram 117.600 mortes naturais e 13.829 mortes por causas externas. Do total de óbitos, 90.661 casos de morte natural foram em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos. O SVOC realizou, neste período (2004 e 2005), 22.033

necrópsias, sendo que, dessas, 14.038 foram de indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos⁴.

Procedimentos de seleção e recepção dos casos

No momento em que o cadáver chega ao SVOC, as famílias devem comparecer ao serviço para a reclamação do corpo e sua liberação para que sejam iniciados os procedimentos de necrópsia. As famílias devem esperar de 3 a 6h pela liberação do corpo para os procedimentos funerários. Esse é o procedimento de rotina para todos os cadáveres que dão entrada no SVOC.

Subsequentemente à chegada da família ao SVOC para a liberação do corpo, os familiares são abordados e convidados a partici-

par do estudo – momento em que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é assinado. Sua participação no estudo não interfere no tempo de necrópsia ou no tempo para liberação do corpo.

O informante, que pode ser um familiar, cuidador ou responsável legal, é o responsável pela transmissão das informações sobre o histórico de saúde do sujeito do estudo. Para tanto, deve ter tido um contato próximo com o sujeito por pelo menos 6 meses anteriores ao óbito, de modo que as informações fornecidas possam ser confiáveis. Informantes que não tiveram contato próximo com o sujeito não são capazes de fornecer as informações com o rigor de detalhes necessário.

A informação colateral (nome dado à informação fornecida por informantes) tem se mostrado confiável quando fornecida por informantes que convivem com o sujeito em questão, mesmo quando o sujeito possui algum nível de comprometimento cognitivo^{5,6,7}.

Inicialmente, todos os casos com idade igual ou superior a 50 anos são abordados. Embora o objetivo do banco seja captar encéfalos de indivíduos idosos (acima de 60 anos), o BEHGEEC optou por coletar encéfalos de indivíduos a partir dos 50 anos para que pudessem ser estudados aspectos anátomo-patológicos em uma faixa pré-senil.

Após consentimento informado, o caso é incluído no BEHGEEC, desde que sejam preenchidos os critérios de inclusão e exclusão do estudo, descritos a seguir (Quadro 1).

Durante a abordagem da família, são explicados os objetivos do estudo, sua relevância e todos os procedimentos de pesquisa pretendidos. Após consentimento informado, um membro da família assina, voluntariamente, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e o caso é, então, incluído

Quadro 1. Critérios de Inclusão e de Exclusão do BEHGEEC. São Paulo, 2008

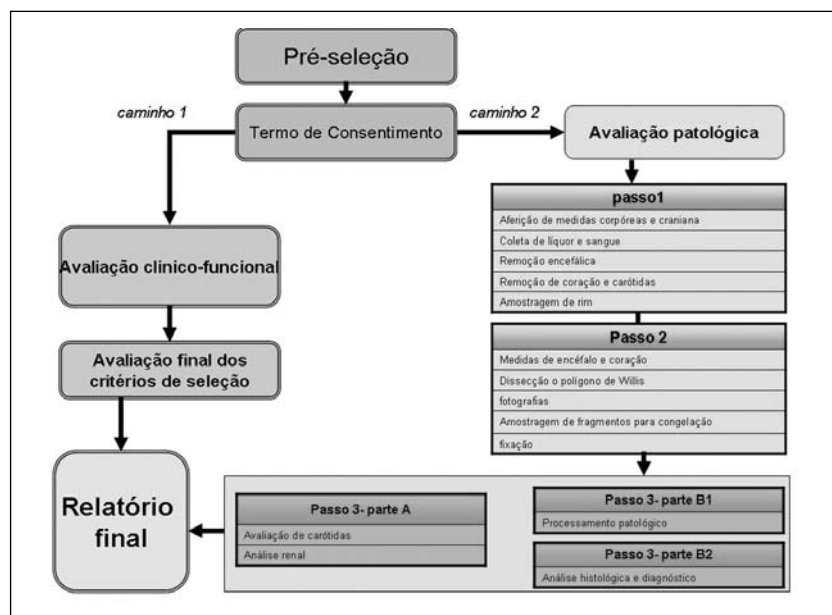
Critérios de inclusão e exclusão do BEHGEEC	
Critérios de Inclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Ter idade, na data do falecimento, maior ou igual a 50 anos; • Ter falecido de morte natural; • Possuir um familiar responsável ou cuidador, que convivesse com o sujeito no mínimo semanalmente, nos seis meses anteriores ao óbito; • Possuir um informante (familiar responsável ou cuidador) capaz de prestar informações consistentes a respeito do histórico de saúde do sujeito;
Critérios de Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Não apresentavam informante, familiar ou cuidador, capaz de prestar informações consistentes; • Eram portadores de patologias cerebrais que impossibilitassem a avaliação macroscópica cerebral, como o acidente vascular encefálico hemorrágico; • Tiveram doença avançada no período de três meses anteriores à morte, responsáveis por causar hipóxia ou hipofluxo cerebral; • Tiveram história de parada cardiorrespiratória prolongada nos três meses anteriores ao óbito; • Tiveram seus cérebros cortados durante o procedimento da necrópsia, e, portanto, não fornecidos.

Fonte: BEHGEEC, FMUSP, 2008.

no estudo. Os procedimentos do estudo são realizados apenas após a autorização do responsável, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Processamento dos casos

Os procedimentos de inclusão e processamento dos casos são descritos no fluxograma de processamento dos casos (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma de processamento dos casos do BEHGEEC⁸. São Paulo, 2008

Fonte: BEHGEEC, FMUSP, 2008.

Entrevista Clínica

A avaliação clínico-funcional dos sujeitos é realizada por meio de uma entrevista clínica, durante o período em que os familiares aguardam pelo término do procedimento de necrópsia.

As entrevistas clínicas são realizadas por uma equipe de entrevistadores treinados (enfermeiros especializados e discentes do último ano do curso de graduação em Enfermagem), supervisionados por um enfermeiro gerontólogo.

O protocolo de coleta de dados consistiu em um questionário semi-estruturado, composto por escalas validadas e amplamente utilizadas mundialmente. Informações com referência ao histórico de saúde do sujeito, em vida, também foram obtidas, como as comorbidades apresentadas, os antecedentes pessoais, uso de medicações, fatores de risco cardiovascular e estilo de vida, informações relacionadas ao nível socio-econômico.

Durante a entrevista com o familiar informante, o entrevistador analisa continuamente a consistência dos dados obtidos, de modo a decidir se o caso será ou não incluso no estudo. Após entrevista, ela é revisada pelo gerontólogo coordenador da equipe, em relação à consistência dos dados coletados e, posteriormente, discutidas em reunião de consenso diagnóstico, por uma equipe de especialistas médicos (especialistas em neurologia e geriatria) e enfermeiros gerontólogos.

Na primeira parte da entrevista, o informante é questionado em relação a dados sócio-demográficos do sujeito, a respeito de como ocorreu o óbito (com descrição da história pregressa da moléstia atual), antecedentes pessoais e familiares, padrões funcionais de saúde, hábitos de vida, vícios e medicações em uso. Os dados são coletados de modo semi-estruturado, sendo a

anamnese direcionada para a melhor obtenção de informações relevantes.

Para a avaliação dos aspectos cognitivos, comportamentais, funcionais e socioeconômicos são utilizados instrumentos de avaliação, já validados, bem descritos e amplamente utilizados mundialmente.

Uma vez que a avaliação do idoso deve ser ampla e multidimensional, envolvendo vários aspectos de sua saúde, mais de um instrumento é utilizado, de modo a cobrir a multidimensionalidade dessa avaliação. Os instrumentos utilizados e seus respectivos domínios de avaliação estão listados no Quadro 2.

Procedimentos neuropatológicos

Todas as necrópsias são realizadas por médicos patologistas do SVOC, com um intervalo *post-mortem* de 4 a 16 horas (10,4h em média). Antes do início da necrópsia, o perímetro cefálico (PC) é aferido, ainda com a calota craniana fechada.

O perímetro cefálico (em cm) é aferido por meio da utilização de uma fita métrica inelástica, colocada no crânio, após a identificação

dos pontos craniométricos⁹. Os pontos craniométricos utilizados para a aferição do PC são: Glabella (centro da protuberância frontal média) e Opstocrânio (protuberância occipital externa). A aferição do PC é feita com o crânio ainda fechado, sem rebaixamento.

Durante a necrópsia, antes da remoção do encéfalo, é retirado o Líquido Cefalorraquidiano e só então o cérebro é removido para pesagem imediata. O líquido cefalorraquidiano (LCR) é retirado antes do desprendimento do encéfalo da calota craniana e armazenado em tubos tipo *ependorf* 1,5 mL, em freezer a -20°C.

O peso e volume encefálicos são aferidos a fresco. Para a aferição do peso (g), é utilizada uma balança digital de precisão, da marca Toledo do Brasil (Modelo 90940/3), com capacidade máxima para pesagem de até 3 kg, com duas casas decimais. O volume (ml) é aferido por meio do método de Arquimedes, que consiste em colocar o cérebro em um *becker* graduado, em uma escala de 10 ml repleto com 1l de água e observar a alteração no nível da água. O procedimento todo (tempo total de pesagem e

volumagem) demora em média 30 minutos.

A densidade foi obtida por meio de uma expressão matemática, dividindo o valor obtido pelo peso encefálico (g) por aquele obtido pelo volume encefálico (ml). Para a densidade, é utilizada a unidade de medida de g/ml.

Posteriormente às aferições de peso e volume, o encéfalo é processado de acordo com o protocolo estabelecido pelo BEHGEEC, já descritos anteriormente por Grinberg et al¹⁰.

Amostras de tecido encefálico são obtidas de sete regiões cerebrais, que incluem: amígdala, hipocampo, córtex parietal, occipital, temporal, frontal e cerebelar. Durante a autópsia, além do encéfalo, são retiradas as carótidas da região cervical, coração e fragmentos de rim. O objetivo é estudar o comprometimento aterosclerótico e sinais de hipertensão arterial que compõem os fatores de risco para demência.

O encéfalo então é envolvido em gaze e pendurado em recipiente com paraformol tamponado com fosfato de potássio (pH= 7,4) por 3 a 5 semanas. Os casos são armazenados em local exclusivo para este fim.

Os procedimentos anátomo-patológicos são baseados no protocolo do CERAD¹¹ e de Braak¹³ com algumas informações adicionais. Esse protocolo é bastante aceito para estudo de envelhecimento cerebral e permite a comparação dos resultados dos diversos centros de pesquisa.

Com o objetivo de documentar amplamente as alterações neuropatológicas, que podem se relacionar ao envelhecimento normal ou patológico, 12 áreas são representadas (Quadro 3). A cada 50 casos, a lateralidade é invertida.

Cortes de 8 µm de espessura são corados pela técnica de rotina

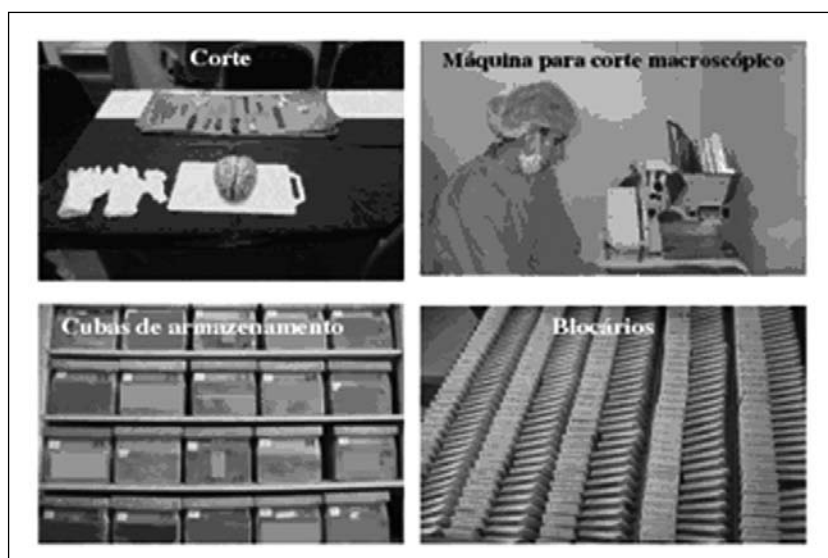
Quadro 2. Domínios avaliados na entrevista clínica e as respectivas escalas utilizadas. São Paulo, 2008

Domínio	Escalas utilizadas
Avaliação Cognitiva	IQCODE 5 - 7 CDR – Clinical Dementia Rating Scale ^{9,10}
Avaliação do comportamento	Inventário Neuropsiquiátrico ¹¹
Avaliação Funcional	Índice de Katz para as atividades Básicas de Vida Diária ^{12,13} IADL para as atividades Instrumentais da Vida Diária ¹⁴
Avaliação do Parkinsonismo	Escala de Parkinsonismo adaptada de Tanner ¹⁵
Avaliação de humor e afeto	SCID Depressão; Mania e TOC ¹⁶
Avaliação Sócio-econômica	ABIPEME ¹⁷

Quadro 3. Áreas representadas para exame microscópico. São Paulo, 2008

Áreas representadas para exame microscópico	
Giros frontais médio e inferior Giros temporais anterior e médio Córtex de associação visual Giros frontal superior e cíngulo anterior, ao nível anterior dos gânglios da base Lobo parietal inferior e superior Hipocampo anterior com giro parahipocampal, com a região entorrinal e o giro temporal inferior	Amígdala Mesencéfalo Gânglios da base, na altura da comissura anterior Ponte Bulbo Tálamo

Figura 3. Procedimentos macroscópicos e de armazenamento dos casos. São Paulo, 2008



Fonte: BEHGEEC, FMUSP, 2008.

Figura 4. Tipos de tecido armazenados, métodos de armazenamento e procedimentos imunohistoquímicos. São Paulo, 2008

ÁREA	ENCEFALO													OUTROS TECIDOS					
	Giros frontais médio e inferior (BA46)	Lobo parietal superior e inferior (BA9a-4)	Giros temporais superior e médio (BA21/22)	Giros frontais superiores (BA6/9) e giro cíngulo anterior (BA24)	Lobo Occipital (BA17/18)	Hipocampo anterior, cortex entorrinal (BA27/28) e giro temporal inferior (BA29)	Amígdala	Tálamo	gânglios basais, incluindo nbM	Substância negra	ponte, incluindo núcleo onulus	medula oblongata	Cerebelo, incluindo núcleo dentado	Pulvino de Willis	Carótida cervical	Coração	Fragmento de rim	Líquor	Amostra de sangue
Armazenado a -80oC	Xb	Xb	Xb	Xb	Xb	Xu	Xu												X
Armazenado a 4oC																			X
Fixado	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Embebido em parafina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ÁREA	Giros frontais médio e inferior	Lobo parietal superior e inferior	Giros temporais superior e médio	Giros do cíngulo anterior	Lobo Occipital	Hipocampo e córtex entorrinal	Amígdala	Tálamo	Gânglios da base incluindo nbM	Midbrain	Ponte	Medula oblongata	Cerebelo						
4G8	X	X	X	X	X	X	X	X	X										X
PHF	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X		
α-synucleína			X	X	X	X	X	X	X					X	X	X			

de hematoxilina-eosina e imunocorados pela técnica de Tissue Microarray para Ubiquitina, proteína Tau, proteína Beta amiloide e alfa-sinucleína.

A avaliação microscópica é baseada nos critérios do CERAD e estágios de Braak^{11,12}. No caso de serem encontrados corpúsculos de Lewy, eles são avaliados segundo Critérios Diagnósticos para demência com corpúsculos de Lewy¹³. Considerando que não existe um critério amplamente aceito para avaliação qualitativa de alterações vasculares, esse é computado, pela área atingida, tipo de alteração e tamanho.

Outras alterações histológicas associadas ao envelhecimento, como angiopatia congolífica, corpúsculos de Hirano e degeneração granulovascular serão registrados.

Considerando-se as linhas de pesquisa envolvendo análises de DNA, a disponibilidade de material genético para futuros estudos moleculares pode ser da maior importância. Para tanto, o DNA é extraído a partir de sangue total.

Em relação à imagem e codificação espacial das amostras, utiliza-se técnica de representação codificada espacialmente e registrada em espaço de coordenadas comumente utilizado pela comunidade de neuroimagem.

Cada caso pertencente ao banco gera um número enorme de informações, desde dados pessoais até amostras de RNA e DNA. Para coletar e organizar todos esses dados, foi desenvolvido, em parceria com o Laboratório de Bioinformática do Hospital do Câncer de São Paulo, um banco de dados relacional. Esse projeto contempla desde o desenho do banco, toda a estrutura necessária ao seu funcionamento como terminais de computador ligados em rede, rastreadores e identificação dos casos e fragmentos por código de barra e implementação

no SVOC. O banco foi desenvolvido em MySQL e os programas de busca em linguagem Perl para plataforma LINUX e interface em HTML (Figura 5).

Ensino e pesquisa

Desde sua criação, esse grupo de estudos se propôs a criar oportunidades para a formação de profissionais em envelhecimento cerebral de várias áreas. Assim, vagas de mestrado e doutorado são oferecidas pelos departamentos de patologia e disciplina de fisiopatologia da FMUSP, sob orientação de professores pertencentes ao GEEC. Para

alunos de graduação, são oferecidos estágios de iniciação científica em duas áreas: clínica (alunos de enfermagem e medicina) e patologia (biologia, biomedicina e medicina). Os estágios são estruturados de forma progressiva semestral. Além de desenvolverem seus projetos de pesquisa e participarem de aulas e seminários, os alunos rodíziam em todos os procedimentos do Banco de Encéfalos e têm a oportunidade de realizarem estágios optativos nos laboratórios que mantêm colaborações com o GEEC.

Até o presente momento, já foram defendidas teses de doutorado, outras estão em andamento, assim

como dissertações de mestrado. Vários trabalhos de conclusão de curso (TCC) foram defendidos ao longo dos cinco anos. Os resultados gerados pelos alunos envolvidos no GEEC têm sido apresentados em congressos internacionais e nacionais e alguns prêmios na área de pesquisa no envelhecimento já foram recebidos.

O BEHGEEC proporciona o desenvolvimento de pesquisas em áreas distintas, mas que se complementam, em formato de interface de pesquisa, na medida em que estão relacionadas (Figura 6).

Várias pesquisas vêm ocorrendo em colaboração com outros centros, internacionais e nacionais, em que o BEHGEEC participa, não só como produtor de pesquisas diversas, mas também como criador de ambiência para estudos de outros centros realizados por meio de acordos de cooperação (Figura 7).

Figura 5. Interface do Banco de Dados do BEHGEEC. São Paulo, 2008

Fonte: BEHGEEC, FMUSP, 2008.

Figura 6. Interface de pesquisas do BEHGEEC. São Paulo, 2008



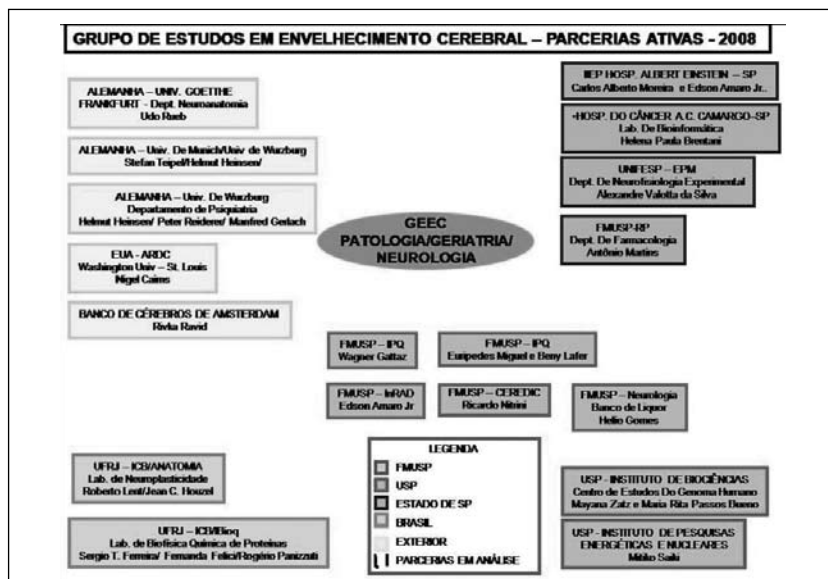
Fonte: BEHGEEC, FMUSP, 2008.

Pontos importantes para discussão

O BEHGEEC da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é uma iniciativa pioneira no País e no mundo. No País porque reúne um grupo de pesquisadores multidisciplinar de três Departamentos da Universidade (Geriatria, Neurologia, Patologia), representados por indivíduos de grande conhecimento nos campos da saúde e da ciência, além de estender sua atuação por parcerias com laboratórios de outros centros do próprio Estado de São Paulo, outros estados da nação e de outros países.

No mundo, o Projeto Envelhecimento Cerebral pode ser considerado de vanguarda pela estrutura ímpar para a captação de material para pesquisa. Não há em nenhum outro lugar do mundo estrutura parecida que favoreça o desenvolvimento de projeto semelhante, sobretudo ligado a um grande serviço de necrópsias.

Figura 7. Parcerias do BEHGEEC com outros centros de pesquisa. São Paulo, 2008



Fonte: BEHGEEC, FMUSP, 2008

O desenho desejado para um banco de encéfalos criado para o estudo de doenças degenerativas é aquele que acompanha seus pacientes longitudinalmente. No entanto, a maior parte dos bancos de encéfalo é afetado pelo reduzido número de sujeitos envolvidos nesses estudos que aceitam doar o encéfalo. Esse fato determina a dificuldade em encontrar sujeitos controles adequados e faz com que seja necessário um longo período até atingir amostra razoável de casos. Um desenho transversal de estudo pode resolver alguns dos problemas citados e ainda complementar suas deficiências por parcerias.

Um diferencial do BEHGEEC em relação aos demais bancos de encéfalos mundialmente sediados é a sua capacidade de aquisição de casos controles, ou seja, desprovidos de doença neurodegenerativa. Mundialmente, na medida em que a autópsia não é mandatória, os casos doados para estudos são de indivíduos com demências, ou alguma desordem neurodegenerativa, cujos familiares se sensibilizam com a causa. Em nosso País, o fato

da população geral ter baixo acesso aos serviços de saúde faz com que a ocorrência de óbitos sem causa definida e que, portanto, necessitarão de necrópsia é mandatória, seja maior. Desse modo, a implantação de uma equipe de captação dentro do SVOC, sensibilizada para a abordagem adequada dos familiares, faz com que o número de casos normais seja grande em relação ao número de casos com doenças neurodegenerativa.

Esse é um fato importante na medida em que estudos voltados para a senescência, ou seja, para o envelhecimento cerebral normal são mandatórios. O melhor entendimento dos processos patológicos envolvidos no envelhecimento cerebral serão mais claros na medida em que os mecanismos envolvidos no envelhecimento cerebral *per se*, são elucidados.

O uso de instrumentos combinados é necessário de modo que sejam avaliados todos os domínios da avaliação global do idoso, garantindo, assim, a multidimensionalidade do protocolo de avaliação^{14,15}. Pesquisadores que trabalham com

estudos com base em prontuários sabem da dificuldade de coleta de dados consistentes, sobretudo em relação à avaliação cognitiva e funcional, bem feita, de idosos.

O fato de o protocolo ter sido elaborado com vistas ao atendimento do perfil da população investigada facilita enormemente a aquisição dos dados, com fins de pesquisa, e que possibilitam a correlação com os achados anátomo-patológicos. No entanto, com exceção do IQCODE, que foi inserido em sua versão retrospectiva, nenhuma das demais escalas possuem versões para serem aplicadas em cadáveres. Um estudo realizado pelo GEEC apontou que os instrumentos utilizados, aplicados no formato retrospectivo, são adequados para a avaliação fidedigna dos casos, em comparação com protocolos-padrão¹⁶. No entanto, estudos de validação das escalas para essa amostra de pacientes são ainda necessários.

Para obter informações confiáveis, o protocolo clínico se constitui apenas de escalas largamente reconhecidas e utilizadas e próprias para o uso com informantes. A entrevista realizada por gerontólogos treinados é tão efetiva quanto a realizada por médicos¹⁷. Além disso, os resultados obtidos até o momento apresentam uma boa relação entre o nível de comprometimento cognitivo com os estágios de Braak.

A formação em envelhecimento cerebral atrai a atenção de grande número de profissionais em formação de diversas áreas, que buscam não só o aprimoramento profissional, mas também o ingresso em linhas de pesquisa voltadas para o estudo do envelhecimento e mais especificamente, no envelhecimento cerebral. Ademais, o currículo proposto para os estagiários do BEHGEEC proporciona uma formação multidisciplinar, voltada para o aumento da demanda de profissionais interessados e

experientes nesse assunto, que é mandatória quando se estuda envelhecimento.

Considerações finais

A demanda por profissionais da área da saúde e pesquisadores experientes será cada vez maior, proporcionalmente ao envelhecimento populacional. Entretanto, considerando-se a grande complexidade da anatomia, fisiologia e patologia do encéfalo humano é necessário que esses profissionais sejam treinados e familiarizados nos diversos aspectos do envelhecimento cerebral.

A elevada porcentagem de indivíduos controles e a diversidade étnica da amostra podem ser grande contribuição para o melhor conhecimento dos processos de envelhecimento cerebral e de doenças

neurodegenerativas relacionadas. O BEHGEEC não é um banco de encéfalos em competição com aqueles já existentes. Ao contrário, ele pode sanar as dificuldades encontradas nos bancos de cérebros baseados em estudos longitudinais. Atualmente, o BEHGEEC já é um instrumento de grande valia para diversos estudos na área.

Desde sua criação, o GEEC se propôs a criar oportunidades para a formação de profissionais em envelhecimento cerebral de várias áreas, fomentar e criar ambiência para pesquisas multidisciplinares na área do envelhecimento cerebral. O conhecimento adquirido por meio dessas pesquisas beneficiará, em via final, os pacientes portadores de síndrome demencial e também pode auxiliar na orientação da população para a promoção de envelhecimento saudável.

Agradecimentos

O BEHGEEC conta com o apoio das disciplinas de Patologia, Neurologia e do Serviço de Geriatria da Faculdade de Medicina da USP, do SVOC, bem como da FAPESP, do CNPQ e do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, no que diz respeito à criação de ambiência para pesquisa e apoio financeiro.

Um agradecimento especial à toda a equipe do SVOC e dos alunos estagiários que muito trabalham em nome do BEHGEEC. O BEHGEEC agradece ainda a todos aqueles que, voluntariamente, aceitaram participar do estudo doando, por meio de um gesto de desprendimento, o tecido cerebral de seus familiares para fins de ensino e pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 1996.
2. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington: 1978.
3. 18th World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. ethical principles for medical research involving human subjects. Helsinki, Finland: 1964.
4. São Paulo (Município). Serviço de Verificação de Óbitos da Capital. Total de óbitos do município de São Paulo que foram autopsiados no SVO entre 2004-2005: relatório interno. São Paulo: 2006.
5. Jorm AF, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatr.* 1988;152:209-13.
6. Jorm AF. Assessment of cognitive impairment and dementia using informant reports. *Clin Psychol Rev.* 1996;16(1):51-75.
7. Jorm AF, Broe GA, Creasy H et al. Further data on the validity of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE). *Intern J Geriatr Psychiatr.* 1996;11:131-9.
8. Estrutura organizacional do BEHGEEC da FMUSP [citado 23 Nov 2008]. Disponível em: <http://www.fm.usp.br/pec/mostrahp.php?origem=pec&xcod=Membros>
9. Vanrell JP, Campos MLB. Identificação craniométrica [citado 19 Abr 2008]. Disponível em: <http://www.pericias-forenses.com.br/icraniado.htm>
10. Grinberg LT, Ferretti REL, Farfel JM et al. Brain bank of the brazilian ageing brain study group - a milestone reached and more than 1,600 collected brains. *Cell and Tissue Bank.* 2006;7:1573-85.
11. Mirra S, Heyman A, McKeel D, Sumi S, Crain B, Brownlee L, Vogel F, Hughes J, Belle G van, Berg L. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurol.* 1991;41:479-86; *Neurol.* 53:303-15.
12. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1991;82:239-59.

13. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurol.* 1996;47:1113-24.
 14. Bustamante SEZ, Bottino CMC, Lopes MA et al. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos: resultados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3-A):601-6.
 15. Mackinnon A, Milligan R. Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. *Am J Psychiatr.* 1998;155:1529-35.
 16. Ferretti REL, Damin A, Moreira EG et al. Dementia diagnosis based of informant interview: concordance with the diagnosis established in a reference center for cognitive disturbances. *Dementia Neuropsychol.* 2007;1(Supl 2):S1-79.
 17. McCulla M, Coats M, Fleet NV et al. Reliability of clinical nurse specialist in the staging of dementia. *Arch Neurol.* 1989;46:1210-1.
-
-

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR

- Hughes CP, Berg L, Dauziger WL et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatr.* 1982;140:566-72.
- Morris, JC. The Clinical Dementia Rating Scale (CDR): current version and scoring rules. *Neurol.* 1993;43:2412-3.
- Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurol.* 1994;44:2308-14.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. *JAMA.* 1963;185(12):914-9.
- Katz S, Downs TD, Cash HR et al. Progress in the development of the Index of ADL. *Gerontol.* 1970;10:20-30.
- Lawton MP e Brody EM. Assessment of older people; self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontol.* 1969;9:179.
- Tanner C, Gilley D, Goetz C. A brief screening questionnaire for Parkinsonism. *Ann Neurol.* 1990;28:267-8.
- Del-Ben CM, Rodrigues CR, Zuardi AW. Reliability of the portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29:1675-82.
- Almeida P, Wickerhauser H. O critério ABA/ABIPEME – em busca de uma atualização: um estudo e uma proposta submetidos à ABA e à ABIPEME. São Paulo: ABIPEMA; 1991.
-
-

Recebido em 3 de outubro de 2008
Aprovado em 18 de dezembro de 2008