Lucas Zoppi Campane

Diferenças funcionais e estruturais encefálicas entre consumidores regulares de vinho tinto e abstêmios: análise por imagem de ressonância magnética

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Campane, Lucas Zoppi
Diferenças funcionais e estruturais encefálicas entre consumidores regulares de vinho tinto e abstêmios : análise por imagem de ressonância magnética / Lucas Zoppi Campane. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: Edson Amaro Júnior.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética 2.Consumo de bebidas alcoólicas 3.Vinho 4.Encéfalo 5.Cognição 6.Seres humanos

USP/FM/DBD-259/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha esposa, Paula Ferreira de Freitas Campane, com gratidão, pelos confortante carinho e essenciais apoio e compreensão ao longo da elaboração desse trabalho.

Aos meus pais, Roberto Campane e Maria José Zoppi Campane, com gratidão pelo constante estímulo para os estudos, bem como pelo incondicional apoio nos momentos que sempre precisei.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr.Edson Amaro Júnior pelos importantes ensinamentos acadêmicos, pela exigência de manutenção do rigor científico e pelas inúmeras oportunidades acadêmicas e profissionais.

Ao Prof.Dr.Protásio Lemos da Luz pela oportunidade de participar do projeto BACO, pelas construtivas discussões no InCor e pelo apoio em inúmeros e diferentes momentos.

À Dra.Mariana Penteado Nucci da Silva pela disponibilidade em me auxiliar no aprendizado do método de RM funcional, bem como pela ajuda de imensurável importância durante todo o processo do desenvolvimento da tese.

Ao Dr.Marcelo Nishiyama pelo enorme esforço na condução do projeto BACO e pelo apoio amigo durante todo o processo do desenvolvimento da tese.

Às Enf. Juliana Cecília Pereto Rocha, Enf. Natacia Sabina Pereto Rocha e Sra. Michele pela essencial ajuda durante à execução do projeto BACO.

Aos Dr.Ellisson Cardoso, Dra.Andréa Cristina de Lima Pardini e Dra.Paula Ricci Arantes pelas importantes considerações no processo de qualificação.

À Prof.Dra.Claudia da Costa Leite e ao Prof.Dr.Leandro Tavares Lucato pelos estímulo e apoio durante todo o processo do desenvolvimento da tese.

À Sra.Lia de Melo da Silva pelo apoio e pelas importantes orientações em relação às questões de formalismo burocrático do programa de Doutorado.

A todos os colegas e amigos do LIM 44 pela importante ajuda nos momentos que eu precisei.

Aos funcionários do InRad, InCor e IPq do HCFMUSP que contribuíram, direta ou indiretamente, no desenvolvimento do projeto BACO.

A todos os 97 voluntários que aceitaram participar do projeto BACO.

À CAPES pela bolsa de estudo.

À **Faculdade de Medicina** e à **Universidade de São Paulo** por oferecem condições singulares (em qualidade e quantidade) para o motivador processo de construção do conhecimento. Sinto-me horando pela oportunidade de poder ter explorado tais condições incrivelmente libertadoras, bem como orgulhoso por ter feito parte dessas duas instituições que enobrecem o Brasil, país tão cheio de potencial, porém muito desvalorizado.

“Jamais considere seus estudos como obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu prazer e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.”

Albert Einstein

Essa tese de doutorado está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação.

Referências: adaptado de International Committe of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de símbolos
Lista de figuras
Lista de gráficos
Lista de tabelas
Resumo 16
Abstract 18
1 Introdução 20
2 Objetivos 34
2.1 Objetivo Geral 34
2.2 Objetivos específicos 34
2.3 Hipóteses 35
3 Método 38
3.1 Amostra 38
3.1.1 Processos de recrutamento e seleção 39
3.1.1.1 Critérios de inclusão para o grupo de consumidores de vinho tinto 40
3.1.1.2 Critérios de inclusão para o grupo de abstêmios de bebida alcoólica 40
3.1.1.3 Critérios de exclusão 41
3.2 Questionários e testes da avaliação neuropsicológica 42
3.2.1 Questionários 42
3.2.1.1 Dados pessoais, informações clínicas e escolaridade 43
3.2.1.2 Consumo de bebida alcoólica 44
3.2.1.3 Classificação Socioeconômica 46
3.2.1.4 Lateralidade 46
3.2.1.5 Manifestações comportamentais de depressão 47
3.2.2 Avaliação Neuropsicológica 48
3.2.2.1 Rastreamento de comprometimento cognitivo 48
3.2.2.2 Quociente de inteligência estimado 49
3.2.3 Etapas no dia do exame por imagem de ressonância magnética 50
3.2.3.1 Teste do estado subjetivo pela escala visual analógica de humor 51
3.2.3.2 Exame de imagem por ressonância magnética 52
3.2.3.2.1 Estudo estrutural encefálico pela técnica Fluid Attenuation Inversion Recovery 55
3.2.3.2.2 Estudo estrutural encefálico pela técnica gradiente eco com ponderação em T1 55
3.2.3.2.3 Estudos de ressonância magnética funcional 56
3.2.3.3 Paradigmas dos estudos de ressonância magnética funcional 57
3.2.3.3.1 Paradigma de função executiva 57
3.2.3.3.2 Paradigma de memória operacional 59
3.3 Análise dos questionários e dos testes da avaliação neuropsicológica 60
3.3.1 Análise dos questionários 61
3.3.1.1 Análise dos questionários de dados pessoais, informações clínicas e de escolaridade 61
3.3.1.2 Análise do questionário de consumo de bebida alcoólica 61

3.3.1.3 Análise do questionário de classificação socioeconômica..... 64
3.3.1.4 Análise do inventário de edinburgo para lateralidade 65
3.3.1.5 Análise do inventário de Beck para depressão..... 65
3.3.2 Análise dos testes para avaliação neuropsicológica 66
3.3.2.1 Análise do teste para rastreamento de comprometimento cognitivo 66
3.3.2.2 Análise do cálculo do quociente de inteligência estimado 66
3.3.3 Análise dos estudos relacionados ao exame de imagem por ressonância magnética 67
3.3.3.1 Análise do teste do estado subjetivo pela escala visual analógica de humor 67
3.3.3.2 Análise dos estudos por exame de imagem por ressonância magnética 69
3.3.3.2.1 Análise do estudo estrutural pela técnica Fluid Attenuation Inversion Recovery: avaliação de alterações da substância branca .. 69
3.3.3.2.2 Análise do estudo estrutural pela técnica gradiente eco com ponderação T1: avaliação do grau de atrofia cerebral global 70
3.3.3.2.3 Análise dos estudos de ressonância magnética funcional .. 71
3.3.3.2.3.1 Análise das imagens do estudo de ressonância magnética funcional..... 72
3.3.3.2.3.2 Análise das respostas comportamentais das tarefas cognitivas..... 74
3.3.4 Análise estatística 75
4 Resultados 77
4.1 Amostra 77
4.2 Questionários e testes da avaliação neuropsicológica 78
4.2.1 Questionários 79
4.2.1.1 Dados pessoais, informações clínicas e de escolaridade..... 79
4.2.1.2 Questionário de consumo de bebida alcoólica 82
4.2.1.2.1 Consumo total de bebida alcoólica 83
4.2.1.2.2 Consumo de vinho tinto..... 83
4.2.1.2.3 Consumo de cerveja 84
4.2.1.2.4 Consumo de espumante e vinho branco 85
4.2.1.2.5 Consumo de bebida alcoólica destilada 85
4.2.1.3 Classificação socioeconômica 87
4.2.1.4 Índice de lateralidade..... 88
4.2.1.5 Inventário de Beck para depressão 89
4.2.2 Avaliação neuropsicológica..... 90
4.2.2.1 Rastreio do comprometimento cognitivo..... 91
4.2.2.2 Quociente de inteligência estimado 91
4.2.3 Estudos relacionados ao exame de imagem por ressonância magnética..... 93
4.2.3.1 Teste do estado subjetivo pela escala visual analógica de humor 93
4.2.3.2 Estudos por exame de imagem por ressonância magnética 96
4.2.3.2.1 Estudo estrutural encefálico pela técnica Fluid Attenuation Inversion Recovery: avaliação de alterações da substância branca .. 96
4.2.3.2.2 Estudo estrutural encefálico pela técnica gradiente eco com ponderação T1: avaliação do grau de atrofia cerebral global 99

4.2.3.2.3 Estudo de ressonância magnética funcional durante as tarefas dos paradigmas cognitivos 100
4.2.3.2.3.1 Estudo de ressonância magnética funcional: paradigma Stroop 101
4.2.3.2.3.2 Estudo de ressonância magnética funcional: paradigma 2-back 107
5 Discussão 115
5.1 Amostra 115
5.2 Consumo de bebida alcoólica 116
5.3 Teste de estado subjetivo pela escala visual analógica de humor 118
5.4 Estudos estruturais encefálicos por exame de imagem por ressonância magnética 118
5.4.1 Carga de alterações na substância branca cerebral 119
5.4.2 Atrofia cerebral global 124
5.4.3 Estudo de ressonância magnética funcional 127
5.5 Análises em correção para múltiplas comparações: considerações sobre os resultados 136
6 Conclusão 139
7 Sugestões para trabalhos futuros 141
8 Referências 143

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	Associação Brasileira de Anunciantes
ABIPEME	Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado
ABST	Grupo dos voluntários abstêmios de bebida alcoólica
ANCOVA	Análise de covariância
ANS	Fator ansiedade no teste de estado subjetivo com a escala VAMS
AP	Anteroposterior
BET	*Brain Extraction Tool*
BOLD	*Blood Oxygen Level Dependent*
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
CBF	*Cerebral Blood Flow*
CBV	*Cerebral Blood Volume*
CC	Craniocaudal
COMP	Fator comprometimento cognitivo no teste de estado subjetivo com a escala VAMS
D	Somatório de pontos referentes às atividades preferencialmente realizadas com o membro do lado direito no inventário de Edinburgo
DDeq	Dose diária equivalente do consumo de bebida alcoólica no período de um ano
$DD_{equ}5$	Dose diária equivalente do consumo de bebida alcoólica no período de cinco anos
DESC	Fator desconforto no teste de estado subjetivo com a escala VAMS
Desoxi-Hb	Desoxi-hemoglobina
DG	Categoria depressão grave no inventário de Beck:
DL	Categoria depressão leve no inventário de Beck:
DM	Categoria depressão moderada no inventário de Beck:
DTI	*Diffusion Tensor Imaging*
E	Somatório de pontos referentes às atividades preferencialmente realizadas com o membro do lado esquerdo no inventário de Edimburgo
EPI	*Echo-Planar Imaging*
FAPESP	*Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo*
FEAT	*FMRI Expert Analysis Tool*
FLAIR	*Fluid Attenuation Inversion Recovery*
FLAME	*FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects*
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
FMRIB	*Functional Magnetic Resonance Imaging of Brain*
FOV	*Field of view*
FSL	FMRIB's Software Library
GLM	*General linear model*
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
HDL	*High Density Lipoprotein*
HRF	*Hemodynamic response function*

IL	Índice de Lateralidade
InCor	Instituto do Coração
InRad	Instituto de Radiologia
IPq	Instituto de Psiquiatria
LDL	*Low density lipoprotein*
LL	Laterolateral
MCFLIRT	*Motion correction using FMRIB's Linear Registration Tool*
MEM	Mini Exame do Estado Mental
MNI	*Montreal Neurological Institute*
NIAAA	*National Institute on Alcohol Abuse and Alcholism*
OMS	Organização Mundial da Saúde
Oxi-Hb	Oxi-hemoglobina
PAQUID	*Personnes Agees Quid*
PÓS	Fase depois da realização do exame de RM
PRÉ	Fase antes da realização do exame de RM
$\mathbf{Q_{etanol}}$	Quantidade de diária equivalente de etanol ingerido na forma de bebida alcoólica no período de cinco anos
$\mathbf{Q_{etanolT}}$	Quantidade de diária equivalente total de etanol ingerido na forma de bebida alcoólica no período de cinco anos
$\mathbf{Q_{etanolVT}}$	Quantidade de diária equivalente de etanol ingerido na forma de vinho tinto no período de cinco anos
$\mathbf{\%Q_{etanol}}$	Porcentagem da quantidade de diária equivalente de etanol ingerido na forma de um determinado tipo de bebida alcoólica no período de cinco anos em relação à quantidade de diária equivalente total de etanol ingerido na forma de bebida alcoólica no mesmo período
QI	Quociente de Inteligência
RAC	Raciocínio
SED	Fator sedação no teste de estado subjetivo com a escala VAMS
RM	Ressonância Magnética
RMf-BOLD	Ressonância Magnética funcional baseada no sinal BOLD
SD	Categoria sem sintomas de depressão no inventário de Beck:
T1	Tempo de relaxamento no eixo longitudinal
T2	Tempo de relaxamento no eixo transversal
T2*	T2 estrela
TE	Tempo de eco
TFE	*Turbo field echo*
TI	Tempo de inversão
TR	Tempo de repetição
TRUA	Transtorno relacionado ao uso do álcool
USP	Universidade de São Paulo
CVT	Grupo de consumidores de vinho tinto
WAIS-III	*Wechsler Adult Inteligence Scale* – 3ª edição

LISTA DE SÍMBOLOS

ms	milissegundos
OH	radical hidroxila
p	estística p
s	segundos
Hz	Hertz
%	porcentagem
=	igual a
mm	milímetro
cm	centímetro
t	teste t de Students
T	Tesla
Z	estatístico Z
F	estatística F de Fisher

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma de recrutamento e seleção dos voluntários. 40
Figura 2 Representação do paradigma de função executiva (Stroop *Color Naming task*) 59
Figura 3 Representação do paradigma de memória operacional (2-*back task*). 60
Figura 4 Resultado do fluxograma de recrutamento e seleção dos voluntários. 78
Figura 5 Mapa estatístico da média do grupo CVT para o paradigma Stroop..... 102
Figura 6 Mapa estatístico da média do grupo ABST para o paradigma Stroop..... 103
Figura 7 Mapa estatístico da média do grupo CVT para o paradigma 2-*back*. 108
Figura 8 Mapa estatístico da média do grupo ABST para o paradigma 2-*back*. 110

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Diagrama de caixas das idades dos grupos CVT e ABST 79
Gráfico 2 Diagrama de caixas da duração de formação educacional (anos de escolaridade) dos grupos CVT e ABST.....81
Gráfico 3 Gráficos de barras com a contagem dos voluntários com hipertensão arterial, diabete melito, dislipidemia e hábito de tabagismo nos grupos CVT e ABST. 82
Gráfico 4 Diagramas de caixas da quantidade diária equivalente de etanol consumido na forma de bebida alcoólica em geral e de vinho tinto nos 5 anos que precederam a entrada dos voluntários no estudo. 84
Gráfico 5 Diagramas de caixas da quantidade diária equivalente de etanol consumido na forma cerveja, espumante, vinho branco e bebida alcoólica destilada. 86
Gráfico 6 Gráficos de barras com a contagem, nas classes socioeconômicas pelos critérios modificados ABA-ABIPEME, dos voluntários dos grupos CVT e ABST. 88
Gráfico 7 Gráficos de barras com a contagem, nas categorias de lateralidade, dos voluntários dos grupos CVT e ABST.....89
Gráfico 8 Gráficos de barras com a contagem, nas categorias* do inventário de Beck, dos voluntários dos grupos CVT e ABST. 90
Gráfico 9 Diagrama de caixas dos escores do teste do Mini Exame do Estado Mental nos grupos CVT e ABST.....91
Gráfico 10 Diagramas de caixas dos escores dos QI estimado e dos subtestes de raciocínio matricial e de vocabulário nos grupos CVT e ABST.....92
Gráfico 11 Diagramas de caixa dos escores dos fatores sedação, ansiedade, desconforto e comprometimento cognitivo do teste VAMS antes e depois do exame de RM nos grupos CVT e ABST. 95
Gráfico 12 Diagrama de caixas dos escores da avaliação do grau de atrofia cerebral global nos grupos CVT e ABST. 99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Fatores de ponderação dos itens domésticos pela classificação ABA-ABIPEME modificada....64
Tabela 2 Pontuação da escolaridade do chefe de família pela classificação ABA-ABIPEME modificada....64
Tabela 3 Escores das classes socioeconômicas da classificação ABA-ABIPEME modificada....64
Tabela 4 Pesos para os itens do teste Escala Visual Analógica de Humor....68
Tabela 5 Alterações na substância branca cerebral avaliadas pela metodologia de Fazekas nos grupos CVT e ABST....98
Tabela 6 Influência da quantidade diária equivalente total de etanol na distribuição dos voluntários do grupo CVT pelas categorias de Fazekas para carga de alterações nos compartimentos periventricular e profundo da substância branca....98
Tabela 7 Grau de atrofia cerebral global avaliado pela metodologia de Pasquier nos grupos CVT e ABST....100
Tabela 8 Correlação da quantidade diária equivalente total de etanol com o escore de atrofia cerebral global de Pasquier no grupo CVT....100
Tabela 9 Localização no encéfalo padrão dos *voxels* com os seis mais altos valores de escore Z pertencentes ao maior *cluster* do mapa estatístico da média do grupo CVT para o paradigma Stroop....102
Tabela 10 Localização no encéfalo padrão dos *voxels* com os seis mais altos valores de escore Z pertencentes ao maior *cluster* do mapa estatístico da média do grupo ABST para o paradigma Stroop....104
Tabela 11 Variáveis relacionadas às respostas comportamentais durante as condições incongruente (A), congruente (B) e neutra (C) da tarefa do paradigma cognitivo Stroop nos grupos CVT e ABST....105
Tabela 12 Correlação da quantidade diária equivalente total de etanol e variáveis relacionadas às respostas comportamentais nas condições incongruente (A), congruente (B) e neutra (C) da tarefa do paradigma cognitivo Stroop no grupo CVT 106
Tabela 13 Localização no encéfalo padrão dos *voxels* com os seis mais altos valores de escore Z pertencentes a cada um dos maiores *clusters* do mapa estatístico da média do grupo CVT para o paradigma 2-*back*....109
Tabela 14 Localização no encéfalo padrão dos voxels com escore Z máximo pertencentes aos maiores clusters do mapa estatístico da média do grupo ABST para o paradigma 2-*back*....111
Tabela 15 Variáveis relacionadas às respostas comportamentais durante as condições ativa (A) e neutra (B) da tarefa do paradigma cognitivo 2-*back* nos grupos CVT e ABST....113
Tabela 16 Correlação da quantidade diária equivalente total de etanol e variáveis relacionadas às respostas comportamentais nas condições ativa (A), neutra (B) da tarefa do paradigma cognitivo 2-*back* no grupo CVT....114

RESUMO

Campane LZ. *Diferenças funcionais e estruturais encefálicas entre consumidores regulares de vinho tinto e abstêmios*: análise por imagem de ressonância magnética [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: Existem dúvidas quanto ao efeito do consumo regular de vinho tinto no encéfalo e nas funções cognitivas. No presente estudo, foi feita a comparação de características estruturais e funcionais avaliadas por exame de imagem por ressonância magnética (RM) entre consumidores regulares de vinho tinto e abstêmios sem comprometimento cognitivo. Como características estruturais, foram avaliados alterações na substância branca cerebral e grau de atrofia global cerebral. Quanto às características funcionais, foram avaliadas imagens de ressonância magnética funcional e parâmetros de respostas comportamentais em tarefas cognitivas de funções executiva e de memória do trabalho. MÉTODOS: Voluntários do sexo masculino, com idades entre 50 e 75 anos e sem declínio cognitivo foram recrutados por meio de amostragem de conveniência e divididos em dois grupos: consumidores regulares de vinho tinto – CVT (média de idade 61,9 ± 6,5 anos) e abstêmios de bebida alcoólica – ABST (média de idade 57,9 ± 5,0 anos). Foram submetidos a questionários para avaliação de doenças existentes, hábitos de tabagismo e de consumo de bebida alcoólica, lateralidade, classe socioeconômica, escolaridade, quociente de inteligência e manifestações de depressão. O consumo de bebida alcoólica foi avaliado quanto à quantidade habitual média de ingestão de vinho tinto, cerveja, espumante, vinho branco e destilado durante os cinco anos anteriores à entrada dos voluntários no estudo. Foram adquiridas, por meio de exame por RM, imagens encefálicas estruturais (*Fluid attenuation inversion recovery* e T1) e funcionais (baseada no sinal BOLD - *blood oxygen level dependente* - em tarefas de função executiva (Stroop) e memória de trabalho (2-*back*)). RESULTADOS: Noventa e sete voluntários foram recrutados, sendo 51 deles selecionados: 24 (aproximadamente 47%) para o grupo CVT e 27 (aproximadamente 53%) para o grupo ABST. No grupo CVT, a média da quantidade equivalente diária habitual

de etanol consumida foi 32,0 ± 14,0 gramas, sendo que 68,6 ± 20,3% do etanol consumido foi na forma de vinho tinto. Não foram observadas diferenças entre os grupos quantos às características estruturais e funcionais encefálicas identificadas por imagens adquiridas por RM. CONCLUSÃO: Os resultados do presente estudo mostraram que consumidores regulares de vinho tinto e abstêmios não apresentaram diferenças estruturais e funcionais encefálicas identificadas por imagens adquiridas por RM, portanto, na amostra do presente estudo, não foram observadas evidências de que o consumo regular de vinho tinto esteve associado a alterações morfofuncionais benéficas ou prejudiciais no encéfalo.

Descritores: Imagem por Ressonância Magnética; Consumo de bebidas alcoólicas; Vinho; Encéfalo; Cognição; Seres Humanos

ABSTRACT

Campane LZ. *Brain functional and structural differences among regular red wine consumers and abstainers*: a magnetic resonance imaging study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: There are doubts about the effect of red wine regular consumption on the brain and on cognitive functions. In the present study, a comparison of brain structural and functional characteristics evaluated by magnetic resonance imaging (MRI) was performed between regular red wine consumers and abstainers without cognitive impairment. As structural characteristics, signal alteration in cerebral white matter and degree of global brain atrophy were evaluated. Regarding the functional characteristics, images of functional magnetic resonance studies and behavioral response parameters were evaluated during the cognitive tasks for executive and working memory functions. METHODS: Male volunteers, aged 50-75 years and without cognitive disorder were recruited through convenience sampling and divided into two groups: regular red wine – CVT (average age 61,9 ± 6,5 years) and abstainers – ABST (average age 57,9 ± 5,0 years). They were submitted to questionnaires for evaluation of diseases, smoking habit and alcohol consumption, manual preference, socioeconomic class, schooling, intelligence quotient and manifestations of depression. The consumption of alcoholic beverages was evaluated in relation to the average habitual intake of red wine, beer, sparkling wine, white wine and spirits during the five years prior to the entry of the volunteers in the study. Structural (Fluid attenuation inversion recovery and T1) and functional (based on BOLD - blood oxygen level dependent - signal in tasks of executive function (Stroop) and working memory (2-*back*)) brain MRI images were acquired. RESULTS: Ninety-seven volunteers were recruited, of which 51 were selected: 24 (approximately 47%) for CVT group and 27 (approximately 53%) for ABST group. In CVT group, the average daily equivalent amount of ethanol consumed was 32,0 ± 14,0 grams and 68,6 ± 20,3% of the ethanol consumed was in the form of red wine. No differences were observed between the groups in relation to MRI brain structural and functional features.

CONCLUSIONS: The results of the present study showed that regular consumers of red wine and abstainers do not have structural and functional brain differences identified by MRI, therefore, no evidence was observed that regular consumption of red wine was associated with neither beneficial nor deleterious morphofunctional changes in the brain.

Descriptors: Magnetic resonance imaging; Alcohol drinking; Wine; Brain; Cognition; Humans.

1 INTRODUÇÃO

Consumo de bebida alcoólica é um hábito antigo na história da humanidade, sendo que seus efeitos agudos, caracterizados por alterações comportamentais e motoras estereotipadas, têm sido, por milênios, interpretados de forma diversa pelo escrutínio popular, estando presentes em diferentes tipos de expressões artísticas (1). As motivações possíveis que levam os indivíduos a consumir bebida alcoólica são diversas, sendo que, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2), tais motivações podem ser compreendidas a partir das seguintes considerações:

a) a bebida alcoólica, ao conter uma substância psicoativa (etanol principalmente), pode ser consumida com o objetivo de melhorar o humor e/ou de reduzir o estado de sobriedade;
b) a bebida alcoólica, por ser líquida, pode ser utilizada para amenizar a sensação de sede;
c) a depender do contexto cultural no qual o indivíduo está inserido, o consumo de bebida alcoólica pode ser: I) hábito necessário para inclusão a um determinado grupo social; II) atitude representativa de celebração; III) atitude importante em ritos sacramentais.

A depender da complexa interação entre fatores sociais, econômicos e culturais, o consumo de bebida alcoólica pode se tornar um hábito que, ao se perdurar por longo período de tempo, aumenta a exposição do indivíduo ao etanol, um componente químico com efeito biológico potencialmente tóxico a diferentes órgãos do corpo humano (2). Segundo o relatório “Global status report on alcohol and health 2018” da OMS, a carga de prejuízo do consumo de bebida alcoólica na saúde humana é grande e mundialmente distribuída (3), sendo que estudos mostram associação desse hábito com 60 doenças agudas e crônicas (4).

Existem duas dimensões caracterizadoras do consumo de bebida alcoólica, as quais são dependentes entre si (5) e tem a capacidade de interferir nos efeitos biológicos do etanol: I) dimensão qualitativa (representa as maneiras por meio das quais a bebida alcoólica é habitualmente consumida); II) dimensão

quantitativa (representa a quantidade habitual de etanol consumida na forma de bebida alcoólica) (6). A dimensão qualitativa é a mais complexa (em termos metodológicos) para ser avaliada, tem associação direita com os efeitos agudos observados na intoxicação pela bebida alcoólica (7), bem como também tem influência nos efeitos biológicos crônicos do etanol. Por outro lado, a dimensão quantitativa é relativamente menos complexa (em termos metodológicos) para ser avaliada e é a que tem associação mais direta com o efeitos crônicos do etanol decorrentes do consumo prolongado de bebida alcoólica (8).

Com base em estudos que avaliaram a dimensão quantitativa do consumo de bebida alcoólica, foi possível observar que a maioria dos efeitos crônicos prejudiciais do etanol apresenta correlação positiva com a quantidade habitual de etanol ingerido (8). Tais efeitos crônicos prejudiciais do etanol referem-se ao aumento do risco de diferentes doenças como, por exemplo, transtorno relacionado ao uso do álcool (dependência e abuso de bebida alcoólica), doenças neurológicas e neurologicacarenciais relacionadas ao consumo de bebida alcoólica (por exemplo, encefalite de Wernicke, síndrome de Korsakoff, demência relacionada ao etanol, doença de Marchiafava-Bignami, degeneração cerebelar e polineuropatia), acidente vascular encefálico hemorrágico, hipertensão arterial, cardiomiopatia e arritmias relacionadas ao consumo de bebida alcoólica, cirrose hepática alcoólica, neoplasias de orofaringe, esôfago e fígado, entre outros exemplos. A partir desses estudos foi possível definir o padrão pesado de consumo de bebida alcoólica. Esse padrão de consumo, segundo o dicionário de termos relacionados a álcool e drogas da OMS, é definido como sendo a ingestão episódica ou habitual que excede o limite máximo da quantidade estabelecida para o padrão moderado (9), o qual está associado a risco pouco significativo de desenvolvimento de lesões físicas ou doenças.

Os resultados de estudos populacionais observacionais mostrando que o padrão pesado de consumo de bebida alcoólica está associada ao desenvolvimento de doenças neurológicas degenerativas corroboram com os achados de pesquisas experimentais que demostram diferentes mecanismos por meio dos quais o etanol pode ser tóxico para neurônios, células da glia e endotélio do encéfalo (10,11). Os potenciais efeitos tóxicos do etanol para o

encéfalo são particularmente evidentes nos indivíduos com transtorno relacionado ao uso do álcool (TRUA)[1], sendo que tal categoria de transtorno, definida na quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), engloba a síndrome de dependência alcoólica (alcoolismo) e a condição de abuso de bebida alcoólica (12). Estudos neuropsicológicos que avaliaram pessoas com TRUA mostram que as alterações cognitivas são comuns, apresentam intensidade variável entre os indivíduos e podem envolver funções executivas (de forma mais proeminente), memória, habilidades metacognitivas e outras (13–15). Estudos *post-mortem* identificaram diferenças anatômicas encefálicas entre indivíduos com TRUA e abstêmios, bem como mostraram que as estruturas encefálicas mais vulneráveis ao etanol são o neocórtex (em especial nos lobos frontais), sistema límbico, corpo caloso e o cerebelo (16). Nos indivíduos com TRUA sem outras complicações neurológicas, a alteração macroanatômica mais significativa é a redução volumétrica encefálica (mais proeminente nos lobos frontais) (14), sendo que o grau de atrofia apresenta correlação positiva com a estimativa da quantidade de etanol ingerido durante o período de vida (10). A redução volumétrica encefálica dos indivíduos com TRUA é secundária tanto ao comprometimento da substância cinzenta cortical quanto da substância branca (10).

Por outro lado, os estudos populacionais também indicam potenciais efeitos crônicos benéficos do etanol (17). Tais efeitos referem-se à redução do risco de algumas doenças como, por exemplo, demência, infarto agudo do miocárdio por aterosclerose coronariana, acidente vascular encefálico isquêmico, diabete melito tipo II, colelitíase, entre outras. Quase a totalidade dos efeitos crônicos benéficos do etanol da bebida alcoólica é apenas observada com o hábito de ingestão de pequena quantidade de etanol, quantidade que usualmente está dentro do limite que caracteriza quantitativamente o padrão moderado de consumo de bebida alcoólica. Segundo o dicionário de termos relacionados a álcool e drogas da OMS, consumo moderado de bebida alcoólica é um termo de significado vago, que classifica um padrão de ingestão que é moderado na quantidade e que não determina aumento significativo de risco de

[1] Derivado do Inglês, *alcohol use disorder* (AUD)

desenvolvimento de lesões físicas ou doenças (9). Quantitativamente, esse padrão de consumo pode ser definido em função de um limite máximo da quantidade de etanol que pode ser ingerida por dia ou por semana, sendo que tal quantidade é maior para indivíduos do sexo masculino, habitualmente é expressa em termos de unidade alcoólica padrão[2], bem como pode variar de acordo com o país considerado (18). Por exemplo, o *Dietary Guidelines for Americans 2015-2020* considera 14 gramas de etanol como unidade alcoólica padrão, bem como define consumo moderado como sendo o seguinte: I) para mulheres: consumo de até uma unidade alcoólica padrão por dia (até 14 gramas de etanol por dia) ; II) para homens: consumo de até duas unidades alcoólica padrão por dia (até 28 gramas de etanol por dia) (19).

A associação do padrão moderado de consumo de bebida alcoólica com redução de risco de declínio cognitivo e demência é mais fraca que a observada entre padrão moderado de consumo de bebida alcoólica e a redução de risco de infarto agudo do miocárdio (17). Um estudo recente de revisão sistemática do tipo *scoping* considerou que existe associação do consumo moderado de bebida alcoólica com redução do risco de declínio cognitivo e demência, porém, devido à fraqueza metodológica e aos resultados contraditórios dos trabalhos incluídos nesse estudo de revisão, não foi possível estabelecer se a associação observada é do tipo causa-efeito (20).

Algumas pesquisas experimentais mostram que o etanol em pequena quantidade tem o potencial de reduzir tanto a disfunção endotelial (por exemplo, pela capacidade de aumentar a atividade anti-oxidante, bem como de diminuir os produtos finais da glicosilação avançada) (21) quanto o processo de aterogênese (por exemplo, pela capacidade de reduzir a disfunção endotelial, resistência à insulina e agregação plaquetária, bem como de aumentar a concentração sérica do colesterol associada à lipoproteína de alto peso molecular (HDL-colesterol)) (22,23). Assim, considerando isoladamente os efeitos biológicos do etanol em pequena quantidade (isto é, não considerando os efeitos biológicos dos demais compostos químicos não etílicos das bebidas

[2] Unidade alcoólica padrão ou dose alcoólica padrão é uma unidade de medida que define a quantidade de etanol puro contida nas bebidas alcoólicas. Essa unidade pode variar de acordo com o país ou a organização considerados.

alcoólica), uma possível explicação biológica da associação encontrada pelos estudos observacionais entre o consumo moderado de bebida alcoólica e a redução de risco do declínio cognitivo e demência seria as potenciais capacidades do etanol de reduzir tanto a microangiopatia secundária à disfunção endotelial, bem como os eventos isquêmicos encefálicos secundários à ateromatose.

No contexto de efeitos biológicos crônicos benéficos relacionados ao consumo de bebida alcoólica, o vinho recebeu maior atenção a partir da década de 1980, após uma observação epidemiológica (conhecida como “paradoxo francês”) que mostrava menores incidência de e mortalidade por doença aterosclerótica coronariana na França, apesar de um grande consumo de alimentos ricos em gordura saturada (24). Uma das principais justificativas aventadas para o “paradoxo francês” era o consumo regular de vinho tinto pelos franceses. Mais recentemente, o vinho, em especial o vinho tinto (por conter maior concentração de polifenóis que o vinho branco (25)), tem ganhado destaque também no cenário da investigação de potenciais efeitos benéficos do consumo moderado de bebida alcoólica na capacidade cognitiva. Existe um relativo pequeno número de estudos observacionais que avaliaram a influência do tipo da bebida na associação do consumo de bebida alcoólica e a função cognitiva. O projeto PAQUID (do francês, *Personnes Agees Quid*) realizado na França a partir de 1988 tinha como objetivo estudar o envelhecimento cerebral normal e patológico (26) e mostrou associação do consumo de vinho com menor risco de demência em geral e de doença de Alzheimer em pessoas com mais de 65 anos (27). Arntzen e colaboradores, em um estudo prospectivo de 7 anos, mostraram uma associação entre o padrão moderado de consumo de vinho e uma melhor performance em diferentes testes cognitivos (28). Fischer e colaboradores, em outro estudo prospectivo que avaliou a influência de tipos alimentares individuais no declínio da capacidade cognitiva, identificaram menor incidência de doença de Alzheimer nos consumidores de vinho tinto apenas do sexo masculino (29).

Uma das explicações biológicas para os efeitos crônicos benéficos do consumo de vinho tinto na capacidade cognitiva envolve possível sinergismo entre as potenciais características benéficas vasculares do etanol em pequena

quantidade com os potenciais efeitos neuroprotetores dos polifenóis [3] derivados da uva. A partir de inúmeros estudos experimentais em aninais e *in-vitro*, foram sendo identificados possíveis mecanismos biológicos de neuroproteção relacionados aos polifenóis do vinho tinto. O principal potencial mecanismo neuroprotetor do resveratrol e de alguns flavanóis é a atividade anti-oxidante (30–32), a qual pode ocorrer das seguintes formas: I) remoção direta de radicais livres e II) indução de enzimas de controle do estresse oxidativo. Outro potencial mecanismo neuroprotetor pode estar associado na interferência de alguns polifenóis na polimerização da proteína tau (33) e na formação do peptídeo beta-amiloide (34). Parte dos efeitos neuroprotetores também pode ocorrer devido à interação dos flavonoides com astrócitos (35) e de alguns polifenóis com as células endoteliais (36).

Em síntese, há evidências (provenientes de diferentes tipos metodológicos de estudos) do potencial neurotóxico do etanol, em especial no padrão pesado de consumo de bebida alcoólica. Por outro lado, existem evidências epidemiológicas, mas de menor monta, do potencial neuroprotetor do consumo moderado de bebida alcoólica. Considerando os resultados de pesquisas experimentais, o vinho tinto (por conter os polifenóis) tem o maior potencial de ser o tipo de bebida que conceda algum tipo de neuroproteção quanto ao declínio cognitivo e demência.

Dado ao fato do consumo de vinho tinto por longo período potencialmente determinar efeitos antagônicos quanto ao declínio cognitivo, novos estudos sobre as alterações neuropsicológicas do consumo prolongado desse tipo de bebida nos idosos são de fundamental importância. Nesse sentindo, acrescenta-se o fato de que a exposição prolongada do etanol mesmo em pequena quantidade pelos indivíduos pertencentes ao esse grupo etário tem maior potencial neurotóxico, pois os idosos metabolizam e excretam o álcool etílico mais lentamente (37), bem como têm maior probabilidade de estarem usando

[3] Os polifenóis do vinho tinto são sintetizados principalmente nas cascas e sementes das uvas. São formados por um conjunto heterogêneo de compostos químicos, os quais se encontram organizados em grupos químicos menores, destacando os dos ácidos fenólicos, flavonoides, taninos e estilbenes. A maioria dos polifenóis do vinho tinto pertence ao grupo dos flavonoides. O resveratrol é um componente do vinho tinto pertencente ao grupo dos estilbenes.

medicamentos que podem, indiretamente, aumentar a concentração sérica do etanol (38).

O envelhecimento da população brasileira é um fenômeno inquestionável, sendo secundário ao processo de transição demográfica que o país tem passado desde a década de 1940 (39). Atualmente, a população brasileira apresenta baixas taxas de mortalidade e de fecundidade, sendo consequentemente observado aumento progressivo do grupo etário composto por pessoas idosas (com mais de 60 ano de idade). Dados obtidos em censo demográfico no Brasil mostram que a população idosa era de 2 milhões de pessoas em 1950, o que equivalia a aproximadamente 4% da população brasileira. Esse cenário mudou progressiva e significativamente, sendo que, segundo a Pesquisa Nacional de Amostras de Domicílios de 2012 realizada pelo IBGE, a população de idosos atingiu 24,85 milhões de pessoas (12,6% da população brasileira) (40). Essa mudança demográfica na população brasileira determinou uma alteração no perfil epidemiológico, com mudanças no quadro de morbimortalidade, sendo observado aumento significativo na prevalência de doenças neurodegenerativas, em especial das síndromes demenciais. Em uma revisão sistemática com um pequeno número de estudos, a prevalência estimada de síndromes demenciais em São Paulo, considerando o período de 1990 a 2010, variou de 5,1% a 19% (41). Em outra revisão sistemática, a prevalência estimada de demência no Brasil, considerando o período de 2002 a 2008, foi, em média, de 11,9% entre os iletrados e de 4,5% entre os letrados (42). Espera-se que esses números de prevalência de síndrome demencial aumentem paralelamente com o processo de envelhecimento população brasileira. Segundo a projeção da Alzheimer's *Disease International*, o número de pessoas com demência no mundo deverá ter um crescimento significativo, podendo atingir 130 a 150 milhões pessoas em 2050 (43). Como a redução da capacidade cognitiva pode comprometer substancialmente a funcionalidade do indivíduo, o aumento da prevalência de casos de demência na população está determinando mudanças progressivas nas demandas dos serviços públicos de saúde. Portanto, os resultados de novos estudos sobre os efeitos neuropsicológicos do consumo prolongado de vinho tinto poderão auxiliar na elaboração de estratégias mais efetivas de políticas públicas de saúde, além de serem importantes para o

esclarecimento de questões neurobiológicas em aberto sobre a interação do etanol com os polifenóis do vinho tinto.

Um dos métodos utilizados para se investigar o efeito do hábito de consumo de bebida alcoólica no encéfalo é o exame de imagem por ressonância magnética (RM). Esse método, que se baseia no fenômeno de ressonância magnética do núcleo do átomo de hidrogênio para diferenciar tecidos e gerar as imagens (44–46), é versátil, pois permite não apenas a avaliação acurada de características estruturais (anatômicas) do encéfalo (principalmente por meio das técnicas T1, T2 e *Fluid attenuation inversion recovery* (FLAIR)), mas também a avaliação de características funcionais relacionadas à atividade sináptica dos neurônios (principalmente por meio da técnica de ressonância magnética funcional baseada no sinal *blood oxygen level dependent* (RMf-BOLD[4])).

Os primeiros estudos que utilizaram o exame de RM na avaliação dos efeitos do consumo de bebida alcoólica buscaram identificar as alterações estruturais encefálicas nos indivíduos com TRUA. Os resultados desses trabalhos corroboram os achados dos estudos *post-mortem* e indicam alterações encefálicas compatíveis com os efeitos neurotóxicos do etanol. Por exemplo, Pfefferbaum e colaboladores, comparando sujeitos com TRUA e abstêmios de diferentes idades, mostraram: I) menor volume das substâncias cinzenta e branca encefálicas, sem predileção por uma região específica nos indivíduos com TRUA, II) maior do volume dos espaços liquóricos nesses mesmos indivíduos; III) perda volumétrica encefálica mais acentuada nos idosos com TRUA (47). Posteriormente, pesquisadores desse grupo, comparando sujeitos jovens e idosos com TRUA, mostraram que a redução volumétrica de tecido cerebral dos lobos frontais é mais significativa nos idosos (48). No estudo de Estruch e colaboladores, foi observado que, entre os indivíduos com TRUA com atrofia do corpo caloso, o grau de atrofia tem correlação positiva com a estimativa da quantidade total de bebida alcoólica consumida na vida (49). Sullivan e colaboradores mostraram que indivíduos com TRUA (com e sem síndrome de Korsakoff) apresentavam menor volume das substâncias cinzenta e branca na

[4] No presente estudo, os termos "ressonância magnética funcional baseada no sinal BOLD", "ressonância magnética funcional" e "estudo funcional por ressonância magnética " serão usados como sinônimos e poderão ser abreviados, com igual significado, de três formas diferentes: RMf-BOLD, RMf ou fMRI (do Inglês, functional magnetic resonance imaging).

porção anterossuperior do verme cerebelar quando comparados com sujeitos abstêmios (50).

São mais recentes e em menor número os estudos que investigaram, por exame de neuroimagem, o efeito do consumo de bebida alcoólica no encéfalo de indivíduos sem TRUA. Avaliando esse tema, uma revisão sistemática sem meta-análise (que incluiu sete trabalhos publicados de janeiro de 1997 a dezembro de 2006) (51) apresentou dois resultados mais consistentes, os quais indicam: I) possível correlação positiva entre o grau de atrofia cerebral e quantidade de etanol ingerida em consumidores de bebida alcoólica sem TRUA, independentemente do sexo biológico e mesmo entre aqueles como padrão moderado de consumo; II) possível correlação não linear em "U" entre a carga de alterações com hipersinal na substância branca cerebral e a quantidade de etanol ingerida em consumidores de bebida alcoólica sem TRUA, sendo que os consumidores moderados apresentam menor carga de lesões que os abstêmios e os consumidores com padrão pesado.

Mais recentemente, dois grandes estudos observacionais avaliaram, por exames de imagem, os efeitos do consumo de bebida alcoólica no encéfalo de indivíduos sem TRUA e apresentaram resultados conflitantes. De um lado, tem-se o estudo que avaliou 589 indivíduos com mais de 65 anos de idade e residentes da cidade Nova York e identificou uma associação entre o consumo moderado de bebida alcoólica e maior volume encefálico total, sendo que tal associação pode ter sido determinada pelo consumo de vinho (52). Por outro, têm-se o estudo britânico que avaliou 550 indivíduos com média de idade de 43 anos e que mostrou uma correlação negativa entre a quantidade de etanol ingerida e o volume da substância cinzenta do hipocampo, mesmo entre os indivíduos com consumo moderado de bebida alcoólica (53).

Em síntese, os resultados dos estudos por exame de imagem do efeito do consumo de bebida alcoólica no encéfalo dos indivíduos com TRUA corroboram os achados dos estudos *post-mortem* e indicam alterações encefálicas compatíveis com os efeitos neurotóxicos do etanol. Por outro lado, os resultados dos estudos por exame de imagem do efeito do consumo de bebida alcoólica no encéfalo de sujeitos sem TRUA são conflitantes, com fraca evidência indicando:

a) correlação positiva do grau de atrofia com a quantidade de etanol consumido, mesmo quando há consumo moderado (possível efeito neutrotóxico do etanol independe da quantidade de bebida alcoólica consumida). Essa constatação pode não ser observada quando o consumo moderado de bebida alcoólica é de vinho (possível efeito neuroprotetor dos polifenóis);
b) menor carga de alterações com hipersinal na substância branca cerebral nos consumidores moderados de bebida alcoólica em relação aos abstêmios e consumidores pesados (possível efeito vascular benéfico do etanol em pequena quantidade).

A RM, além de fornecer imagens que representam características estruturais encefálicas, também permite, por diferentes técnicas, a avaliação *in-vivo* de características funcionais encefálicas. A RMf-BOLD é uma dessas técnicas e permite que, de forma não invasiva, seja possível mapear indireta e temporoespacialmente características funcionais encefálicas relacionadas à atividade sináptica neuronal (54). Baseia-se na identificação de tênues e ordenadas alterações regionais no campo magnético secundárias a mudanças na oxigenação da hemoglobina que ocorrem de forma acoplada e sincronizada com atividade de transmissão de sinais eletroquímicos nas sinapses entre neurônios. A cadeia de eventos celulares e moleculares que determinam essa integração neurovascular é complexa e ainda não integralmente compreendida. Com relação a alguns aspectos principais desse fenômeno, sabe-se que, em uma etapa inicial após o aumento da atividade sináptica neuronal, o consumo aumentado de oxigênio nessas células determina, por curto espaço de tempo, redução da concentração de oxi-hemoglobina (oxi-Hb) e aumento da de desoxi-hemoglobina (desoxi-Hb) nos leitos de capilares e vênulas regionais. Assim, nessa etapa inicial há redução da relação oxi-Hb/desoxi-Hb. Em resposta ao aumento da transmissão sináptica (e não diretamente à demanda metabólica neuronal (55)), ocorre liberação de alguns mediadores vasculares, especialmente o óxido nítrico (56) e eucosanoides (57), que determinam, em uma etapa intermediária, vasodilatação arteriolar, com consequente aumento do fluxo e volume sanguíneos cerebrais (CBF, do Inglês *cerebral blood flow*; e CBV, do Inglês, *cerebral blood volume*) regionais. O incremento do aporte de oxigênio

e de glicose (determinado pela vasodilatação arteriolar) é superior à demanda metabólica dos neurônios para essas moléculas (54). Consequentemente, nos leitos dos capilares e vênulas da região cerebral com neurônios com maior atividade sináptica, ocorrerá aumento da concentração da oxi-hemoglobina (oxi-Hb) e redução da desoxi-hemoglobina (desoxi-Hb) (58). Assim, nessa etapa intermediária, há aumento da relação oxi-Hb/desoxi-Hb. Após o término da atividade sináptica neuronal, inicia-se uma etapa final, durante a qual o CBF se reduz mais rapidamente que o CBV e, consequentemente, ocorre represamento temporário da desoxi-hemoglobina no leito das vênulas e redução da relação relação oxi-Hb/desoxi-Hb.

As características de suscetibilidade magnética da oxi e da desoxi-hemoglobinas são diferentes, sendo que a desoxi-Hb apresenta um discreto comportamento paramagnético (59), o qual determina a capacidade da desoxi-Hb de interagir com um campo magnético externo, quando o mesmo existir. Assim, no ambiente do campo magnético externo[5] de um equipamento de imagem por RM, a dinâmica de modificação do estado de oxigenação da hemoglobina (secundária e sincronizada à atividade sináptica dos neurônios) determina alterações temporalmente ordenadas na homogeneidade do campo magnético regional, marcadamente junto ao leito dos capilares e das vênulas adjacentes aos neurônios em atividade sináptica.

Em síntese, durante a atividade sináptica neuronal quando o indivíduo está no interior do ambiente do campo magnético externo do equipamento de imagem por RM, observam-se:

a) na etapa inicial: I) aumento do consumo de oxigênio; II) redução da relação oxi-Hb/desoxi-Hb; III) predomínio do comportamento paramagnético da desoxi-Hb e IV) inomogeneidade (de pequena magnititude) no campo magnético externo regional.
b) na etapa intermediária: I) vasodilatação arteriolar; II) aumento da relação oxi-Hb/desoxi-Hb; III) predomínio do comportamento diamagnético da oxi-Hb e IV) reestabelecimento da homogeneidade do campo magnético externo regional

[5] Campo magnético externo de um equipamento de imagem de RM refere-se ao campo magnético estático (B0).

c) na etapa final: I) redução mais rápida do CBF em relação à do CBV; II) redução da relação oxi-Hb/desoxi-Hb; III) predomínio do comportamento paramagnético da desoxi-Hb e IV) inomogeneidade (de pequena magnititude) no campo magnético externo regional.

Por meio de algumas sequências de pulso do equipamento da ressonância magnética é possível detectar e mapear temporoespacialmente essa dinâmica de alterações (de pequena magnitude) do campo magnético externo secundárias às alterações do estado de oxigenação da hemoglobina. As principais sequências de pulso utilizadas para esse fim têm duas características principais:

a) apresentam resolução temporal capaz de individualizar temporalmente as etapas da modificação dos estados da oxigenação da hemoglobina. Normalmente são utilizadas sequencias EPI (do Inglês, Echo-Planar Imaging) (60) e espirais (61);
b) geram sinais de imagem a partir das alterações na relaxação transversal (ou “spin-spin”) dos núcleos de hidrogênio gerados pelas tênues distorções do campo magnético externo. A heterogeneidade do campo magnético externo determina maior defasagem entre os núcleos de hidrogênio em precessão durante o fenômeno de redução progressiva da magnetização transversal (relaxação transversal), o que, por sua vez, reduz o tempo desse fenômeno (denominado T2*) e, consequentemente, da intensidade do sinal que será expresso em escalas de tonalidades de cinza na imagem.

Em síntese, a atividade sináptica determina uma dinâmica de alterações nos estados da oxigenação da hemoglobina nos capilares e das vênulas adjacentes aos neurônios em atividade sináptica. A dinâmica de alterações nos estados da oxigenação da hemoglobina acarreta modificações sincronizadas na homogeneidade do campo magnético externo, marcadamente junto ao leito dos capilares e das vênulas adjacentes aos neurônios em atividade sináptica. Tal dinâmica de modificações na homogeneidade do campo magnético externo é captada pela bobina receptora do equipamento de imagem por RM e gera uma série temporal de sinais cujas intensidades são síncronas e proporcionais às modificações na homogeneidade do campo magnético externo. Portanto, o

mapeamento indireto da atividade sináptica pode ser feito a partir da identificação de um padrão específico de dinâmica temporal (denominada de função da resposta hemodinâmica) na intensidade de sinal gerado pela bobina do equipamento de imagem por RM. A esse padrão específico de dinâmica temporal de sinal dá-se o nome de sinal ou contraste ou resposta BOLD (do Inglês, Blood Oxygen Level Dependent), cunhado por Ogawa e colaboladores em 1990 (62). Como a magnitude do sinal BOLD é pequena (variando de 0,5 a 5% do sinal de base (54)), sua acurada identificação dependente de um complexo processo que envolve tratamento da série temporal do sinal, modelagem matemática e rigorosa avaliação estatística.

A técnica de RMf-BOLD tem sido cada vez mais utilizada para avaliar atividade cerebral nos consumidores de bebida alcoólica, especialmente naqueles com padrão pesado de consumo e/ou com TRUA. Os primeiros estudos demonstraram que consumidores de bebida alcoólica com TRUA apresentam padrão de ativação de circuitos neurais diferente, em relação a sujeitos abstêmios, durante a realização de tarefas de paradigmas cognitivos (63,64). Tais constatações corroboram com a hipótese de que esteja ocorrendo recrutamento de recursos neurais compensatórios em consequência do comprometimento pelo efeito tóxico do etanol às redes neurais naturalmente acionadas pela demanda cognitiva (65) .Em estudos mais recentes, a aplicação da técnica de RMf-BOLD tem ajudado a entender os mecanismos neurais relacionados a comportamentos de fissura (*craving*) e impulsividade (66) nos consumidores de bebida alcoólica com TRUA. Ihssen e colaboladores mostraram que, quando apresentados a uma pista visual que remete bebida alcoólica, consumidores pesados de bebida alcoólica (e, portanto, com maior risco de desenvolver TRUA) apresentam sinal BOLD em áreas encefálicas pertencentes ao circuito de recompensa, sendo que tais áreas não são recrutadas pelos consumidores moderados quando estes são expostos ao mesmo estímulo visual (67). Além disso, a técnica de RMf-BOLD tem habilidade potencial de predizer problemas futuros relacionados ao álcool em consumidores de bebida alcoólica sem TRUA (68).

Por outro lado, não foram encontrados nas principais bases de dados eletrônicas ocidentais de bibliografia indexada na área de saúde estudos com o

objetivo de avaliar, por meio da técnica de RMf-BOLD, os efeitos do consumo moderado de bebida alcoólica em geral ou especificamente de vinho tinto.

Em síntese, temos:

a) o etanol é neurotóxico, em especial quando associado ao consumo pesado de bebida alcoólica;
b) o efeito no encéfalo do etanol quando associado ao consumo moderado de bebida alcoólica não é absolutamente certo, com potencial neurotóxico, porém com provável efeito vascular benéfico;
c) o efeito no encéfalo do vinho tinto precisa ser melhor investigado uma vez que os resultados de pesquisas experimentais mostram indicam potenciais características neuroprotetoras dos polifenóis contidos nesse tipo de bebida;
d) estudos dos efeitos do consumo moderado de vinho tinto na população de idosos tem especial importância, pois tal hábito pode influenciar positiva ou negativamente o processo fisiopatológico de diferentes tipos de demência incidência de demência, condição clínica que, em países em transição demográfica com envelhecimento populacional, modifica significativamente a demanda de serviços públicos de saúde;
e) exame por imagens de ressonância magnética é método não invasivo que permite avaliação de características tanto estruturais como funcionais do encéfalo;
f) não foram encontrados estudos com o objetivo de avaliar, por meio da técnica de RMf-BOLD, os efeitos do consumo moderado de vinho tinto na população idosa sem problemas cognitivos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se há diferenças estruturais e funcionais encefálicas identificadas por exame de imagem de ressonância magnética entre consumidores regulares de vinho tinto e abstêmios de bebida alcoólica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar a carga de alterações com hipersinal em FLAIR na substância branca cerebral entre os grupos CVT e ABST, e verificar se existe associação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos e as categorias de alterações com hipersinal em FLAIR na substância branca cerebral no grupo CVT;
2. Comparar a atrofia cerebral global entre os grupos CVT e ABST, e verificar se existe associação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos e o grau de atrofia cerebral global no grupo CVT;
3. Comparar a resposta encefálica e a performance comportamental no paradigma Stroop entre os grupos CVT e ABST, e verificar se existe correlação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com a resposta encefálica e performance comportamental observadas no paradigma Stroop no grupo CVT;
4. Comparar a resposta encefálica e a performance comportamental no paradigma 2-*back* entre os grupos CVT e ABST, e verificar se existe correlação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida com a resposta encefálica e performance comportamental observadas no paradigma 2-*back* no grupo CVT;

2.3 HIPÓTESES

Em relação aos objetivos, as seguintes hipóteses foram formuladas:

1. Para os objetivos específicos relacionados às alterações com hipersinal em FLAIR na substância branca cerebral, espera-se não se encontrar diferença entre os grupos quanto àquelas classificadas com escores zero ou um no compartimento profundo, e com escores zero ou um, e com escore dois no compartimento periventricular da substância branca cerebral. Essa hipótese foi considerada uma vez que as lesões histológicas relacionas a esses tipos de alterações da substância branca cerebral em discussão são provavelmente secundárias às características anatômicas peculiares da região periventricular (69) e, portanto, teriam menor probabilidade de sofrer influência dos efeitos vasculares ou neuronais do etanol da bebida alcoólica e dos polifenóis do vinho tinto. Espera-se também encontrar menor carga das alterações classificadas com escore dois e escore três no compartimento profundo, e com escore 3 no compartimento periventricular da substância branca cerebral no grupo CVT, uma vez que tais alterações na substância branca cerebral são secundárias a lesões histológicas de origem vascular (69,70). Ao terem origem histológica vascular, estariam suscetíveis aos efeitos benéficos vasculares do etanol (quando em pequena quantidade) (21) e dos polifenóis (30–32,71). Os resultados de uma revisão sistemática, ao indicarem que consumidores com padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica apresentam menor carga de alterações na substância branca cerebral que a dos abstêmios e dos consumidores com padrão pesado de ingestão de bebida alcoólica (51), corroboram essa hipótese. Além disso, já foi mostrado que alguns efeitos vasculares benéficos dos polifenóis têm correlação positiva com a concentração do polifenol avaliado (72). Portanto, presume-se que, dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, o consumo regular de vinho tinto tenha associação com menor carga de alterações na substância branca cerebral relacionas a lesões histológicas vasculares, bem como

esse efeito seja maior com maior quantidade consumida dos polifenóis do vinho tinto.

2. Para os objetivos específicos relacionados ao grau de atrofia cerebral global, espera-se encontrar menor grau de atrofia cerebral global no grupo CVT. Estudos populacionais mostraram que o padrão moderado de consumo de vinho está associado a maior volume encefálico (52). Entretanto, não se sabe se há associação entre esse padrão de consumo e o grau de atrofia cerebral global. Os resultados de algumas pesquisas experimentais descreveram diferentes mecanismos por meio dos quais os polifenóis do vinho podem ter efeitos neuroprotetores (36) *latu sensu*, e mesmo específicos contra os efeitos tóxicos do etanol (73). Além disso, a proteção das antocianinas aos neurônios contra os efeitos tóxicos do etanol têm relação dose-resposta com a concentração do polifenol avaliado (74,75). Portanto, presume-se que, dentro do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, o consumo regular de vinho tinto esteja associado a menor grau de atrofia cerebral global, bem como esse efeito seja mais proeminente com maior quantidade consumida dos polifenóis do vinho tinto.
3. Para os objetivos específicos relacionados às avaliações funcionais encefálicas durante a tarefa de função executiva, admitindo os efeitos neuroprotetores dos polifenóis do vinho tinto, espera-se que os circuitos neurais estejam mais preservados no grupo CVT e, portanto, no mesmo, sejam encontradas menor extensão da atividade encefálica detectada durante o paradigma Stroop, bem como melhor performance comportamental. Isso porque, dados aos efeitos neuroprotetores dos polifenóis, também é esperado, no grupo CVT, maior eficiência da atividade encefálica. E, em consequência disso, como já demonstrado em diferentes estudos, para mesma performance comportamental nos dois grupos, é plausível de se esperar recrutamento de menor número de áreas pertencentes a rede encefálica usualmente subserviente à tarefa do paradigma Stroop (76–79). Considerando que exista modulação da quantidade consumida dos polifenóis do vinho tinto na atividade encefálica, pode-se inferir que a variação da taxa de oxigenação do tecido

cerebral medida na RMf-BOLD durante uma função executiva também seja modulada pela quantidade consumida de tais componentes do vinho tinto. E, nesse caso, espera-se que, no consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, quanto maior a quantidade consumida dos polifenóis do vinho tinto, maior a variação do sinal BOLD nas áreas encefálicas recrutadas.

4. Para o objetivo específico relacionado à função encefálica durante tarefa de memória operacional, a hipótese é semelhante e, portanto, esperam-se que sejam encontradas menor extensão da atividade encefálica detectada durante o paradigma 2-*back*, bem como melhor performance comportamental. E, por se tratar de outra função cognitiva, permite-se avaliar se o efeito do consumo regular de vinho tinto é exclusivo na função executiva testada no objetivo nº 3 ou se também envolve memória operacional. Quanto à modulação da quantidade consumida dos polifenóis do vinho tinto na memória operacional, de forma semelhante à hipótese do objetivo nº 3, espera-se que, no consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, quanto maior a quantidade consumida dos polifenóis do vinho tinto, maior a variação do sinal BOLD nas áreas encefálicas recrutadas, uma vez que não é esperado especificidade do efeito neuroprotetor dos polifenóis em relação a diferentes redes cerebrais.

Por outro lado, resultados de estudos de RMf-BOLD mostraram que o recrutamento de áreas encefálicas fora dos circuitos neurais habituais relacionadas a uma determinada demanda cognitiva em consumidores de bebida alcoólica com TRUA indica um mecanismo compensatório em consequência do comprometimento encefálico pelo efeito tóxico do etanol (63,65). Assim, caso no grupo CVT seja observado recrutamento de áreas encefálicas fora dos circuitos neurais habituais às tarefas executiva ou de memória operacional, será plausível considerar que os efeitos deletérios do etanol prevaleçam mesmo no consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica.

3 MÉTODO

Estudo em humanos, com desenho experimental do tipo observacional transversal com aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (anexos A, B e D) em 11/05/2015 e é parte de projeto temático "Efeitos do treinamento físico e ingestão de vinho tinto na função cognitiva de indivíduos sadios" coordenado pelo Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), 2012/00329 - anexo C).

3.1 AMOSTRA

A seleção dos voluntários foi concebida para amostragem de conveniência, sendo que a população alvo desse estudo foi restrita a indivíduos do sexo masculino, brasileiros, com idade entre 50 e 75 anos, sem déficit cognitivo clínico e divididos em dois grupos: consumidores regulares de vinho tinto e abstêmios. Optou-se pela avaliação restrita a indivíduos do sexo masculino, pois o efeito da exposição crônica ao etanol das bebidas alcoólicas é diferente a depender do sexo biológico do sujeito(80), e tal diferença estava fora do escopo do estudo. Quanto à escolha da faixa etária, buscou-se avaliar indivíduos que, pela idade, teriam relativo maior risco de evoluir com distúrbio cognitivo (81). Foi optado por um processo de recrutamento mais simples (amostragem por conveniência) para que o estudo pudesse ser conduzido por um número reduzido de pesquisadores. Quanto ao tamanho da amostra, publicações mostraram que, para experimentos com típica ativação de RMf-BOLD e modelo de efeitos aleatórios conservadores, é possível de se obter 80% de poder usando um limiar de 0,05 com 10 sujeitos ou um limiar de 0,002 com aproximadamente 20 sujeitos (82). Além disso, de acordo com Thirion e colaboladores, 20 ou mais indivíduos por grupo devem ser

incluídos em estudos de neuroimagem funcional, a fim de ter confiabilidade suficiente na análise estatística (83).

3.1.1 PROCESSOS DE RECRUTAMENTO E SELEÇÃO

Os processos de recrutamento e seleção duraram de outubro de 2012 até novembro de 2015. O contato inicial com os voluntários foi feito por ligação telefônica, sendo que, durante o mesmo, uma enfermeira treinada do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) informava os objetivos do estudo, a forma como ele seria conduzido e, após essas informações, o convite para participação da pesquisa foi feito. Os interessados em participar foram agendados para uma entrevista formal no InCor, durante a qual a mesma enfermeira leu e explicou o termo de esclarecimento livre e esclarecido (anexo E), bem como aplicou os questionários (descritos em seções específicas adiante). Após essa entrevista, os voluntários foram encaminhados para o Instituto de Psiquiatria (IPq) do HCFMUSP e submetidos ao rastreamento de comprometimento cognitivo realizado por um grupo de neuropsicólogas habilitadas. Após a avaliação neuropsicológica, os voluntários foram agendados para realização do exame de ressonância magnética no Instituto de Radiologia (InRad) do HCFMUSP.

Os processos de recrutamento e seleção encontram-se resumidos no seguinte fluxograma:

Figura 1 Fluxograma de recrutamento e seleção dos voluntários.

3.1.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O GRUPO DE CONSUMIDORES DE VINHO TINTO

Os critérios de inclusão para o grupo CVT foram os seguintes:

a) sexo masculino;
b) brasileiro;
c) idade entre 50 e 75 anos;
d) consumidores de bebida alcoólica que apresentasse ingestão regular de vinho tinto há pelo menos cinco anos. Como ingestão regular de vinho tinto foi considerado o consumo dessa bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana (84,85) no período de cinco anos que precederam a entrada dos voluntários no estudo.
e) Outorga por escrito de consentimento informativo para participar do estudo.

3.1.1.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O GRUPO DE ABSTÊMIOS DE BEBIDA ALCOÓLICA

Os critérios de inclusão s para o grupo ABST foram os seguintes:

a) sexo masculino;
b) brasileiro;
c) idade entre 50 e 75 anos;
d) abstêmios de bebida alcoólica. Foi considerada abstinência para bebida alcoólica o não consumo da mesma em qualquer momento da vida (86) ou, pelo menos, nos cinco anos que precederam a entrada dos voluntários no estudo (abstêmios atuais);

e) Outorga por escrito de consentimento informativo para participar do estudo.

3.1.1.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram os seguintes:

a) voluntários com sinais de comprometimento cognitivo identificados pelo teste Mini Exame do Estado Mental adaptado para o Brasil (87). Foram definidos como sinais de comprometimento cognitivo, pontuação abaixo de 24 pontos para escolarizados e 20 pontos para analfabetos.
b) voluntários com comportamentos e sinais clínicos suspeitos de síndrome de dependência alcoólica. Esses comportamentos e sinais clínicos foram considerados presentes quando houvesse respostas afirmativas para todas as seguintes perguntas do questionário de consumo de bebida alcoólica: pergunta 9: “O senhor tem dificuldade de ficar sem consumir vinho tinto ou outra bebida?"; pergunta 10: “Caso fique sem consumir vinho tinto ou outra bebida alcoólica por mais de dois dias, o senhor apresenta uma necessidade intensa para consumir esse tipo de bebida?”; pergunta 11: “Caso fique sem consumir vinho tinto ou outra bebida alcoólica por mais de 2 dias, o senhor apresenta inquietação atípica com aumento dos batimentos do coração ou sudorese excessiva?” e pergunta 12: “O senhor se sente dependente da bebida alcoólica?”;
c) voluntários com antecedentes pessoais de acidente vascular encefálico, epilepsia, procedimentos neurocirúrgicos ou trauma cranioencefálico grave;
d) voluntários que estivessem utilizando medicamentos com efeitos de qualquer natureza no sistema nervoso central;
e) voluntários com doenças sistêmicas graves não controladas;

f) voluntários com condições ou fatores que contraindicassem o exame de RM (por exemplo, marca-passo cardíaco, neuroestimulador, implante coclear, entre outros);

g) voluntários com aparelhos ortodônticos, implantes ou próteses dentárias que causassem artefatos de suscetibilidade magnética significativos e que pudessem comprometer a análise das imagens;

h) voluntários com alteração do nível de consciência (por qualquer motivo) no dia do exame de ressonância magnética;

i) voluntários com qualquer outra condição que, na opinião do investigador responsável, tornasse problemática a inclusão do primeiro no presente estudo.

3.2 QUESTIONÁRIOS E TESTES DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Nos processos de recrutamento e seleção, os voluntários foram submetidos a diferentes questionários e aos testes da avaliação neuropsicológica, pormenorizados nas subseções seguintes.

3.2.1 QUESTIONÁRIOS

Os questionários, descritos adiante em subseções específicas, foram aplicados com o objetivo de obtenção das características dos voluntários que foram necessárias para o processo de seleção ou que poderiam influenciar nos resultados dos estudos estruturais e funcionais por RM realizados para essa tese.

3.2.1.1 DADOS PESSOAIS, INFORMAÇÕES CLÍNICAS E ESCOLARIDADE

Dados sobre: I) identificação pessoal, II) doenças existentes, III) antecedente mórbido familiar, IV) medicações em uso, V) tabagismo, VI) sedentarismo e VII) sintomas atuais - foram obtidos por meio de um questionário aplicado pela equipe do InCor (anexo F) para criação da ficha clínica dos voluntários.

A definição da presença das doenças existentes e do hábito de fumar foi baseada na anamnese e no exame físico conduzidos por um cardiologista do InCor no mesmo dia da aplicação do questionário, bem como na avaliação de resultados de exames séricos realizados no InCor. Os critérios utilizados para a definição de cada uma dessas condições foram os seguintes:

a) hipertensão arterial: pressão arterial sistólica maior ou igual 140 mmHg ou diastólica maior que 90 mmHg ou uso regular de medicamentos anti-hipertensivos;
b) diabete melito do tipo II: glicemia de jejum maior que 126 mg/dl ou uso regular de medicamentos para controle da glicemia;
c) dislipidemia: concentração sérica de lipoproteína de baixa dendidade (LDL-colesterol) maior que 130 mg/dl ou de triglicerídeos maior que 150 mg/dl
d) hepatopatias, nefropatias, pneumopatias, doenças neurológicas ou condições neoplásicas: foram descartadas com base em informações clínicas trazidas pelos próprios voluntários;
e) tabagismo: hábito de fumar pelo menos um cigarro (ou outros derivados do tabaco) uma vez por semana;

Hipertensão arterial, diabete melito, dislipidemia e tabagismo são condições clínicas associadas à doença aterosclerótica das artérias carótidas (88), sendo que as duas primeiras também têm associação com microangiopatia cerebral (70). A depender da severidade, a doença aterosclerótica nas artérias carótidas pode alterar a perfusão cerebral e parâmetros de estudos funcionais por RM (89), bem como a microangiopatia cerebral pode comprometer a capacidade cognitiva (90). Esses motivos justificaram a avaliação da presença de

hipertensão arterial, diabete melito, dislipidemia e tabagismo no presente estudo. Adicionalmente, avaliação da presença das demais doenças investigadas no questionário, bem como das medicações em uso foram utilizadas para identificar voluntários com os critérios de exclusão indicados nas alíneas "c", "d" e "e" da subseção Critérios de Exclusão. A informação sobre sedentarismo foi utilizada no subprojeto "Efeitos do treinamento físico e ingestão de vinho tinto na função cognitiva de indivíduos sadios”, do qual esse estudo fez parte.

Para avaliação de escolaridade, foi utilizado um questionário (anexo G), para obtenção das seguintes variáveis: I) duração (em anos) da formação educacional (desde o ensino fundamental até a pós-graduação); II) distribuição dos anos de estudo, durante as fases dos ensinos fundamental e médio, em instituições escolares públicas e privadas.

A escolaridade influencia o desenvolvimento de diferentes funções neurocognitivas (85,91), fato que justificou, para esse estudo, o registro da duração da formação educacional dos voluntários. Como a qualidade técnica das instituições escolares públicas e privadas são diferentes no Brasil (92), buscou-se também o registro do padrão de distribuição dos anos de estudo nessas duas categorias de instituições de ensino.

3.2.1.2 CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

Um questionário não validado foi aplicado para caracterizar a dimensão quantitativa do consumo de bebida alcoólica, bem como para triagem de síndrome de dependência alcoólica (anexo H).

Quanto ao consumo de vinho tinto, foram registrados dados das seguintes variáveis: I) tempo de consumo (em anos) desde quando os voluntários começaram ingerir essa bebida e II) dose diária habitual de consumo de vinho tinto (em termos de taças/dia) para cada dia da semana nos cinco anos que precederam a entrada dos voluntários no presente estudo. Com relação ao consumo das demais bebidas alcoólicas foram registradas as doses semanais habituais de consumo de cerveja (em termos de latas/semana), espumante e

vinho branco (em termos de taças/semana) e de destilados (em termos de drinques/semana) nos cinco anos que precederam a entrada dos voluntários no estudo. Os dados registrados referentes a essas variáveis foram posteriormente utilizados para calcular: I) quantidade diária equivalente[6] de etanol ingerida no período de cinco anos para cada uma das bebidas alcoólicas estudadas; II) quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de cinco anos consumido considerando todas as bebidas alcoólicas; III) porcentagem da quantidade diária equivalente de etanol consumidas na forma de cada uma das bebidas alcoólicas estudadas em relação à quantidade diária equivalente de etanol total. O método utilizado para esse cálculo foi explicado em subseção específica adiante.

O intervalo de tempo de avaliação do consumo de bebida alcoólica em cinco anos, apesar de comprometer a capacidade do questionário (que depende da memória do entrevistado) de retratar com fidelidade a frequência e quantidade exatas referentes ao consumo de bebida alcoólica (86,93), permite estimar o volume habitual de ingestão durante um intervalo de tempo minimamente prolongado para que se pudesse avaliar o efeito crônico da bebida alcoólica.

A parte do questionário com o objetivo de triagem da síndrome de dependência alcoólica foi composta pelas seguintes perguntas: pergunta 9: “O senhor tem dificuldade em ficar sem consumir vinho tinto ou outra bebida?"; pergunta 10: “Caso fique sem consumir vinho tinto ou outra bebida alcoólica por mais de dois dias, o senhor apresenta uma necessidade intensa para consumir esse tipo de bebida?”; pergunta 11: “Caso fique sem consumir vinho tinto ou outra bebida alcoólica por mais de 2 dias, o senhor apresenta inquietação atípica com aumento dos batimentos do coração ou sudorese excessiva?”; pergunta 12: “O senhor se sente dependente da bebida alcoólica?”

Essas perguntas buscaram identificar voluntários portadores das seguintes características: I) comportamentos que indicassem grande necessidade de consumir bebida alcoólica ou dificuldade em permanecer sem consumi-la; e II)

[6] Quantidade diária equivalente foi um termo utilizado para se referir a uma quantidade de bebida alcoólica que, se consumida diariamente por um determinado período, levaria a ingestão total da mesma quantidade de tal bebida se esta fosse ingerida durante o mesmo período de tempo, porém com um padrão de consumo não-diário.

aparecimento de sinais clínicos de hiperatividade autonômica após o período de dois ou mais dias sem o consumo de bebida alcoólica. Tais características compunham parte dos critérios definidores de síndrome de dependência alcoólica elaborados pela quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Na quinta edição desse manual, os critérios definidores da síndrome de dependência alcoólica foram agrupados aos definidores de abuso de bebida alcoólica para formar uma categoria de transtorno mais ampla: o transtorno relacionado ao uso do álcool (94). Nesse estudo, a presença de comportamentos ou sinais clínicos suspeitos da síndrome de dependência alcoólica representaram um critério de exclusão do estudo (indicado na alínea "b" da subseção Critérios de Exclusão).

3.2.1.3 CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA

A classificação socioeconômica dos voluntários foi realizada segundo os critérios da Associação Brasileira de Anunciantes e da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado (critérios ABA-ABIPEME) modificados por Almeida e Wickerhauser (95) (anexo I). Por esses critérios, foram caracterizadas cinco classes socioeconômicas (A, B, C, D e E) por meio da avaliação da posse de um conjunto de itens de conforto doméstico, além da escolaridade do chefe da família.

Por permitir comparações, em relação a características socioeconômicas, da amostra desse estudo com a de outros, optou-se pela caracterização dos voluntários quanto à estratificação socioeconômica.

3.2.1.4 LATERALIDADE

O inventário de Edinburgo, método simplificado de mensuração da lateralidade por escala quantitativa (96), foi utilizado para calcular um índice

relacionado à lateralidade dos voluntários (anexo J). Seguindo essa metodologia, os voluntários foram orientados a marcar sua lateralidade preferencial para 10 atividades motoras manuais. Em caso de preferência absoluta para um lado, a orientação foi de assinalar com duas cruzes o lado referido. Em caso de não preferência, a orientação foi de marcar uma cruz para cada lado.

A lateralidade é uma característica comportamental de maior habilidade motora em um dos lados do corpo e que, adicionalmente, também está associada à lateralidade preferencial (quanto aos hemisférios cerebrais) de recrutamento de áreas corticais durante demandas de outras funções neurocognitivas não motoras (por exemplo, auditivas e de linguagem) (97). Assim, diferença de lateralidade pode determinar eventuais diferenças no padrão de recrutamento de áreas corticais em estudos de RMf, fato que justificou a mensuração, nesse estudo, de um índice relacionado à lateralidade.

3.2.1.5 MANIFESTAÇÕES COMPORTAMENTAIS DE DEPRESSÃO

O inventário de Beck (98,99) foi utilizado para mensurar, por autoavaliação, as manifestações comportamentais de depressão dos voluntários (anexo K), com a lembrança de que este não é um instrumento de diagnóstico do transtorno psiquiátrico de depressão. Esse inventário consiste em uma lista de afirmações descritivas relacionadas a 21 aspectos do transtorno depressivo, sendo que, para cada um desses aspectos avaliados, existem, como opções de resposta, 4 a 5 afirmações, as quais indicam manifestações comportamentais de depressão com severidade crescente, e que têm pontuações igualmente crescentes. A pontuação para cada um dos aspectos avaliados varia de 0 a 3 pontos, bem como o escore final do inventário varia de 0 a 62 pontos. Seguindo essa metodologia, os voluntários foram orientados a marcar, para cada um dos 21 aspectos de depressão avaliados, apenas uma das declarações de acordo com as manifestações comportamentais de depressão que os mesmos apresentaram na semana anterior da avaliação, incluindo a data de aplicação do inventário.

A depressão é um transtorno de humor que também compromete, a depender do seu grau de severidade, outras funções cognitivas, em especial as funções executivas (100). Como constatados por estudos de neuroimagem funcional, também determina padrões diferentes de recrutamento de áreas corticais durante tarefas cognitivas (101) e de conectividade funcional local entre regiões cerebrais (102). Assim, a presença de depressão pode determinar eventuais diferenças identificadas em estudos de RMf-BOLD, fato que justificou, para esse estudo, a utilização de um questionário padronizado que ao, mensurar manifestações da depressão, poderia não somente identificar os voluntários suspeitos para o transtorno psiquiátrico de depressão, mas também avaliar se os grupos CVT e ABST estariam balanceados quanto às manifestações de humor deprimido.

3.2.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica foi composta pelos testes de rastreamento de comprometimento cognitivo e para cálculo do quociente de inteligência estimado, os quais foram pormenorizados nas subseções seguintes.

3.2.2.1 RASTREAMENTO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO

Para rastreamento de comprometimento cognitivo dos voluntários, foi utilizado o teste do Mini Exame do Estado Mental (MEM) adaptado para o Brasil (87), o qual foi aplicado no IPq do HCFMUSP por neuropsicólogas habilitadas. O MEM é composto de duas partes: I) a primeira avalia orientação, memória, atenção e capacidade de cálculo. Exige apenas respostas verbais e tem pontuação máxima de 21 pontos; II) a segunda avalia as habilidades de: nomeação de objetos, realização de comando verbal, realização de comando escrito, escrita de sentença escolhida espontaneamente e cópia de desenho

(polígono complexo). Exige capacidades de leitura e escrita, e tem pontuação máxima de nove (103).

O rastreio do comprometimento cognitivo foi realizado para identificar os voluntários com déficit cognitivo, condição que representava um critério de exclusão do estudo (indicado na alínea "a" da subseção Critérios de Exclusão).

3.2.2.2 QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA ESTIMADO

O quociente de inteligência (QI) estimado foi obtido por meio de uma forma abreviada da terceira edição da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) validada para população brasileira, sendo que tal forma se restringiu a dois subtestes: I) vocabulário e II) raciocínio matricial. Para aplicação e avaliação desses dois subtestes foram seguidas as orientações do manual próprio editado pela Casa do Psicólogo (104).

O subteste de vocabulário pertence à categoria de testes do WAIS-III, a qual avalia a linguagem e o raciocínio verbal, bem como tem correspondência próxima com a inteligência cristalizada (105). Para esse subteste, os voluntários foram orientados a definir o significado de uma série de 33 palavras, sendo que as mesmas estavam organizadas em ordem crescente de grau de dificuldade.

O subteste de raciocínio matricial pertence à categoria de testes do WAIS-III, a qual avalia organização visoperceptual, velocidade de processamento e resolução de problemas, bem como tem correspondência próxima com a inteligência fluída. Nesse subteste foram avaliados quatro tipos de tarefas (completar padrões, classificação, analogia e raciocínio serial), as quais foram apresentadas na forma de 26 matrizes parcialmente preenchidas, sendo que os voluntários foram orientados a encontrar a melhor opção para completá-las.

A mensuração quantitativa da inteligência foi realizada nesse estudo, pois a capacidade intelectual tem influência sobre outras funções neurocognitivas (106). Optou-se por uma forma abreviada da WAIS-III, pois a mesma pode ser coletada em menor tempo, bem como o QI estimado por tal metodologia tem alta correlação com o QI total (107).

A inteligência influencia a performance dos indivíduos em testes de outras, fato que justificou a mensuração do QI estimado dos voluntários desse estudo.

3.2.3 ETAPAS NO DIA DO EXAME POR IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames por imagem de ressonância magnética foram realizados no setor de RM do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Antes da realização do exame, os voluntários passaram por entrevista pela equipe de enfermagem do InRad, durante a qual foram submetidos a um questionário padrão de segurança (anexo L). Esse questionário foi utilizado para identificar voluntários com os critérios de exclusão identificados pelas alíneas "f", "g" e "h" da subseção Critérios de Exclusão.

Posteriormente, em uma sala própria para pesquisa no setor da RM do InRad, os voluntários foram instruídos sobre a dinâmica das tarefas de dois paradigmas cognitivos, bem como submetidos a uma sessão de treinamento. Por meio de um computador portátil e um controle de resposta manual semelhante ao que ainda seria utilizado durante o exame de imagem por RM, os voluntários foram expostos à versão simplificada das tarefas dos dois paradigmas cognitivos. O treinamento foi finalizado após número suficiente de repetição das tarefas para que os voluntários se declarassem confortáveis com a dinâmica das mesmas.

Depois do treinamento e imediatamente antes de entrarem na sala do aparelho de imagem por RM, os voluntários preencheram um teste de autoavaliação do estado subjetivo baseada na escala visual do estado de humor. Posteriormente, para os que tinham distúrbios visuais de refração, foram oferecidas lentes corretivas montadas em armação compatível com o ambiente do equipamento de imagem por RM.

Na sala do aparelho de imagem por RM, os voluntários foram posicionados na maca do equipamento e o exame era iniciado. Após o término do exame, na

sala de pesquisa, os voluntários preencheram novamente o teste de autoavaliação do estado subjetivo.

Nas subseções seguintes, seguem os pormenores das principias etapas.

3.2.3.1 Teste do estado subjetivo pela Escala Visual Analógica de Humor

O teste de autoavaliação do estado subjetivo (anexo M) utilizado nesse estudo foi baseado na versão adaptada para a língua portuguesa do Brasil (108) da Escala Visual Analógica de Humor (do inglês, *Visual Analog Mood Scale*-VAMS) de Norris (109). Esse teste foi aplicado em dois momentos distintos no dia da realização do exame de imagem por RM (logo antes (denominado VAMS PRÉ) e imediatamente após (denominado VAMS PÓS)), com a finalidade de identificar a variação do estado subjetivo relacionado ao humor determinada pela realização do exame de imagem. Esse teste é composto por 16 itens (cada um contendo uma linha de 10 cm, a qual representa uma escala visual que separa termos representativos de dois estados subjetivos opostos, como por exemplo: calmo-agitado), sendo que esses itens são organizados em quatro fatores (110), da seguinte forma:

a) fator sedação: composto pelos itens alerta-sonolento e atento-distraído;
b) fator ansiedade: composto pelos itens calmo-agitado; tenso-relaxado e preocupado-tranquilo;
c) fator desconforto: composto pelos itens interessado-desinteressado; hostil-amistoso; alegre-triste; satisfeito-insatisfeito;
d) fator comprometimento cognitivo: composto pelos itens raciocínio difícil-perspicaz; incapaz-capaz; apático-dinâmico; confuso-ideias claras; retraído-sociável; ágil-desajeitado; forte-fraco.

Para cada um dos itens, os voluntários foram orientados a marcar, com um traço vertical, a linha da escala visual, de forma que quanto mais próxima fosse a marcação de uma das extremidades dessa linha, mais próximo estaria o estado subjetivo do voluntário no momento da avaliação com o estado emocional escrito naquela extremidade.

A exposição às condições não habituais do ambiente do aparelho de imagem por RM pode determinar alterações emocionais significativas (111), as quais, por sua vez, podem produzir mudanças hormonais e cognitivas que se correlacionam com a atividade cerebral (112). Esse fato justificou a mensuração da alteração do estado subjetivo emocional determinada pela realização do exame de imagem por RM nos voluntários desse estudo.

3.2.3.2 EXAME DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames de imagem por RM foram realizados em um equipamento da série Achieva de 3.0T da empresa Philips (Eindhoven, Holanda), com sistema de gradiente Quasar Dual (amplitudes de gradiente de até 80mT/m), bobina receptora dedicada para crânio de 8 canais e versão Release 3.2.3.2 do software de operação do equipamento. Ao longo do período do presente estudo, o aparelho de imagem por RM teve o seu comportamento aferido, utilizando protocolo de controle de qualidade diário, bem como visitas técnicas de manutenção regulares, a fim de garantir qualidade adequada das imagens adquiridas.

Por meio do método de imagens por RM foram feitos estudos estruturais (relacionado à anatomia) e funcionais (relacionadas à fisiologia) do encéfalo dos voluntários. O estudo estrutural foi realizado com base em imagens adquiridas por duas diferentes técnicas: I) sequência de pulso do tipo inversão-recuperação com tempo de inversão longo para suprimir o sinal de líquido estático (FLAIR, do inglês *Fluid Atenuation Inversion Recovery*), com ponderação em T2 e II) sequência de pulso do tipo gradiente eco com ponderação em T1 e com geração de imagens volumétricas[7]. O estudo funcional por imagem de RM foi baseado pela detecção do sinal BOLD durante a resolução de tarefas de paradigmas cognitivos.

[7] Imagens volumétricas são imagens formadas por voxels isotrópicos cujos lados medem até 1mm.

Para a realização do estudo de RMf-BOLD foram necessários instrumentos acessórios (construídos com matérias compatíveis ao ambiente magnético), os quais estavam localizados nas salas de comando e do aparelho de imagem por RM, sendo que a comunicação dos mesmos entre tais salas era feita através de painéis de penetração. Os principais equipamentos acessórios eram os seguintes:

a) computador para geração dos estímulos das tarefas cognitivas e para gravação das respostas comportamentais: compõe o conjunto de equipamentos da marca Invivo Eloquence ™ (Gainesville - FL, Estados Unidos), o qual estava conectado no console da RM por meio do *trigger* (descrito adiante) e no projetor de vídeo (descrito adiante), bem como onde foram gravados os dados das respostas comportamentais dos voluntários expressas por meio do controle de resposta manual (descrito adiante);
b) programa *E-prime*® versão 1.1 (*Psychology Software Tools, Inc; Sharpburg* - PA, Estados Unidos): programa por meio do qual os estímulos das tarefas dos paradigmas cognitivos foram criados, a dinâmica dessas tarefas foram organizadas e os dados das respostas comportamentais de tais tarefas foram registradas;
c) *trigger*: instrumento por meio do qual foi feita a precisa sincronização do início da aquisição das imagens de RM com o início da apresentação dos estímulos das tarefas cognitivas (Zurc & Zurc, São Paulo - SP,Brasil);
d) controle de resposta manual: instrumento composto por três botões e que, por meio do mesmo, as respostas comportamentais dos voluntários foram expressadas a partir do pressionamento digital desses botões (Zurc & Zurc, São Paulo - SP, Brasil);
e) projetor de vídeo: equipamento modelo 2400 MP (Dell, Round Rock - TX, Estados Unidos), localizado na sala de controle da RM (fora do ambiente magnético) e que estava conectado no computador gerador dos estímulos das tarefas dos paradigmas cognitivos;

f) tela de projeção: anteparo de acrílico posicionado perpendicularmente ao maior eixo da maca do aparelho de imagem por RM e a uma distância de 150 cm da entrada desse aparelho;

g) sistema de espelhos acoplados à bobina de crânio: conjunto de espelhos planos que permitiu, aos voluntários, a visualização dos estímulos apresentados na tela de projeção, sem a necessidade de que os mesmos, parados na posição de decúbito dorsal horizontal, movessem a cabeça ou os olhos.

No interior da sala do aparelho de imagem por RM, os voluntários foram posicionados em decúbito dorsal horizontal na maca do equipamento, com o corpo orientado de forma que a cabeça entrasse primeiro que os pés no interior do mesmo. Para minimizar o incômodo do estímulo sonoro, foram colocados abafadores do tipo concha nas orelhas dos voluntários. A cabeça dos sujeitos foi apoiada em posição neutra no interior da bobina receptora, de forma que o centro do campo de visão contivesse o espelho fixado na parte anterior da bobina, sendo que tal espelho fez parte de um sistema óptico simples (formado por dois espelhos planos), que refletia os estímulos visuais projetados na tela. Foram utilizados coxins de espuma e faixas de fita adesiva para assegurar a manutenção do alinhamento da cabeça durante o exame. O controle de resposta manual foi colocado na mão direita do voluntário, com os dedos indicador, médio e anelar posicionados sobre cada um dos três botões, da mesma forma como havia sido feito na sessão de treinamento. Avaliou-se se o voluntário estava visualizando adequadamente (por meio do sistema óptico) o conteúdo projetado na tela e, por último, colocou-se sobre o quadril do voluntário, no alcance da mão esquerda dele, um dispositivo mecânico de alarme de segurança, o qual o voluntário pôde acionar se sentisse qualquer desconforto.

O exame de imagem por RM começou com as aquisições das imagens do estudo de RMf-BOLD e terminou com as aquisições das imagens dos estudos estruturais encefálicos. Durante a execução do exame, foram feitos, por meio de um microfone localizado no interior do aparelho de imagem por RM, contatos com os voluntários nos seguintes momentos: I) antes de iniciar o exame; II) antes do começo de cada uma das tarefas cognitivas e III) antes da aquisição das imagens estruturais. Os objetivos desses contatos regulares foram de reforçar a

importância da imobilidade da cabeça, relembrar resumidamente as instruções de cada uma das tarefas cognitivas e dar condições aos voluntários de expressar dúvidas ou desconfortos.

3.2.3.2.1 Estudo estrutural encefálico pela técnica Fluid Attenuation Inversion Recovery

O estudo estrutural pela técnica FLAIR foi realizado com os objetivos de I) identificação de lesões no parênquima encefálico e II) avaliação baseada em análise visual (descrita adiante em subseção específica) das alterações de hipersinal na substância branca cerebral. Os parâmetros técnicos utilizados para aquisição das imagens foram:

a) plano de aquisição das fatias de imagem: axial[8];
b) tempo de repetição (TR): 11s;
c) tempo de eco (TE): 130ms;
d) tempo de inversão (TI): 2,8s;
e) matriz: 352x264;
f) *field of view* (FOV): 230x182mm (eixos anteroposterior (AP) e laterolateral (LL), respectivamente);
g) número de fatias por volume cerebral: 28 fatias;
h) espessura das fatias: 4,5mm;
i) espaçamento entre fatias: 0,5mm.

3.2.3.2.2 Estudo estrutural encefálico pela técnica gradiente eco com ponderação em T1

O estudo estrutural com a técnica gradiente eco com ponderação em T1 e com geração de imagens volumétricas foi realizado com o objetivo de avaliação

[8] O plano axial adotado nesse estudo foi o que continha a linha formada pela união das comissuras anterior e posterior (plano AC-PC).

baseada em análise visual (descrita adiante em subseção específica) do grau de atrofia cerebral global. Os parâmetros técnicos utilizados foram:

a) plano de aquisição das fatias de imagem: sagital;
b) TR: 7s;
c) TE: 3,2s;
d) matriz: 240x240;
e) FOV: 240x240mm (eixos AP e craniocaudal (CC), respectivamente);
f) *flip angle*: 8º;
g) espessura das fatias: 1mm;
h) tamanho do voxel:1,0x1,0x1,0mm (APxCCxLL).

3.2.3.2.3 Estudos de ressonância magnética funcional

Os estudos funcionais por imagem por RM foram baseados na detecção do sinal BOLD, sendo que as imagens foram adquiridas no plano axial por meio da técnica ecoplanar (EPI, do inglês *Echo-planar imaging*) gradiente eco com ponderação em T2. Antes da sincronização do equipamento de imagem por RM com a apresentação dos estímulos das tarefas cognitivas, eram realizadas 5 sequências de pulsos sem aquisição de imagens, com o objetivo de estabilização do sinal por meio de saturação da relaxação T1 (*dummy scans*).

Para o estudo de função executiva, os parâmetros técnicos utilizados foram:

a) TR: 3s;
b) TE: 30ms;
c) matriz: 72x71;
d) FOV: 240x240mm (APxLL);
e) espessura das fatias: 3,3mm;
f) espaçamento entre as fatias: zero;
g) número de fatias por volume cerebral: 37 fatias;
h) tamanho do voxel: 3,3x3,3x3,3mm (APxLLxCC);
i) número de volumes cerebrais: 120 volumes;

j) duração: 6minutos.

Para o estudo de memória operacional, os parâmetros técnicos utilizados foram:

a) TR: 2s
b) TE: 30ms;
c) matriz: 80x80;
d) FOV: 240x240mm (APxLL);
e) espessura das fatias: 3 mm;
f) espaçamento entre as fatias: zero;
g) número de fatias por volume cerebral: 39 fatias;
h) tamanho do voxel: 3,0x3,0x3,0mm (APxLLxCC);
i) número de volumes cerebrais: 100 volumes;
j) duração: 3 minutos

3.2.3.3 PARADIGMAS DOS ESTUDOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

As tarefas cognitivas utilizadas no estudo funcional por imagem por RM foram baseadas em dois paradigmas que avaliaram as seguintes funções cognitivas: I) executiva e II) memória operacional. As tarefas cognitivas de ambos os paradigmas foram organizadas utilizado o programa *E-prime*®.

3.2.3.3.1 Paradigma de função executiva

Para avaliação da função executiva da cognição, foi utilizado o paradigma Stroop *Color Word task*. Na tarefa cognitiva desse paradigma, uma sequência de palavras foi projetada no centro da tela e o voluntário tinha que responder a cor que a palavra estava escrita (vermelho, verde ou azul). A resposta deveria ser expressada pelo pressionamento de um de três botões do controle de resposta manual, sendo que cada um dos quais representava uma cor

específica. O botão referente à cor vermelha foi controlado pelo dedo indicador, o da cor verde pelo dedo médio e o da cor azul pelo dedo anelar. Seguindo a mesma metodologia utilizada por Carter e colaboradores (113), os estímulos foram apresentados em três condições distintas: *congruente*, *neutra* e *incongruente*. O paradigma foi desenhado em forma de bloco do tipo ABC, sendo que na condição A (congruente), o significado da palavra e a cor eram iguais (exemplo: palavra “AZUL” escrita com letras em cor azul); na condição B (neutra), as palavras não tinham denotação de cor (exemplo: CASA) e poderiam aparecer escritas com letras de cor azul, vermelho ou verde; e na condição C (incongruente), o significado da palavra apresentada correspondia a uma cor diferente daquela das letras que a formava (exemplo: a palavra “VERDE” escrita com letras vermelhas). Em cada um dos ciclos ABC, as condições foram apresentadas sucessivamente na mesma ordem: congruente, depois a neutra e por último a incongruente. Cada uma das condições foi formada por uma sequência de 10 palavras, as quais foram intercaladas entre si por um período para resposta, durante o qual foi projetado na tela um sinal “+” (com mesmo tamanho que o das letras das palavras) e os voluntários foram orientados a pressionar o botão de resposta nesse momento. O tempo de apresentação de cada uma das palavras foi de 1 segundo e o tempo respectivo para a resposta foi de 995ms para as três condições, com exceção para o tempo de resposta da décima palavra da condição incongruente, que, por motivos técnicos, foi de 800ms. Assim, em um ciclo ABC, as condições congruente e neutra duravam, cada uma, 19s95ms (10 repetições do conjunto palavra/resposta de 1s995ms), e a incongruente durava 19s75ms (nove repetições do conjunto palavra/resposta de 1s995ms somada a um conjunto palavra/resposta de 1s800ms). Após o término do período para resposta do último estímulo da condição incongruente, ocorria um tempo de atraso de 0,35ms para garantir a adequada sincronização do início do próximo ciclo de condições com a aquisição das imagens de RM. Portanto, a duração final de um ciclo ABC era de 1 minuto. O ciclo de condições ABC foi apresentado 6 vezes para cada um dos voluntários, fazendo com que o tempo total de duração do paradigma fosse de 6 minutos (Figura 2).

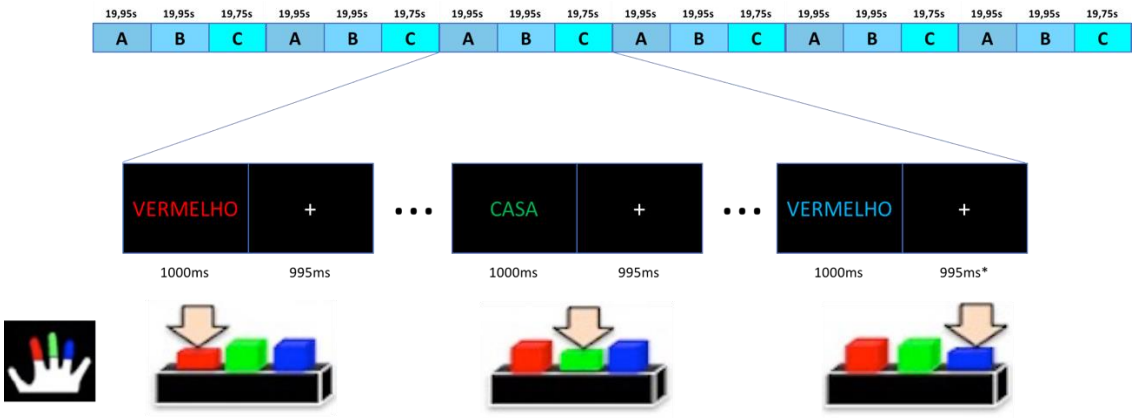

Figura 2 Representação do paradigma de função executiva (Stroop *Color Naming task*), sendo mostrados: I) sequência dos 6 ciclos de condições ABC (entre um ciclo e outro existe um atraso de 0,35s, não representando na figura); II) exemplos dos primeiros estímulos com seus respectivos períodos de resposta de cada condição do terceiro ciclo ABC; III) desenho do controle de resposta manual utilizado pelo voluntário (os dedos indicador, médio e anelar posicionados, respectivamente, nos botões representativos das cores vermelha, verde e azul). O tempo de duração de cada condição é mostrado logo acima do retângulo representativo da mesma (terço superior da figura). Os tempos de duração do estímulo e do período de resposta são mostrados logo abaixo dos retângulos representativos dos mesmos (terço intermediário da figura). As setas de cor rosa clara indicam quais botões deveriam ser acionados nos exemplos de estímulos apresentados. (*O tempo para resposta do último estímulo da condição incongruente de cada bloco tem duração de 800ms).

3.2.3.3.2 Paradigma de memória operacional

Para avaliação da função cognitiva de memória operacional, foi utilizado o paradigma 2-*back task*. Na tarefa cognitiva desse paradigma, uma sequência de letras foi projetada no centro da tela e o voluntário deveria responder, por meio do pressionamento, pelo dedo indicador, de um dos botões do controle de resposta, quando a letra determinada pela condição do paradigma aparecesse. Os estímulos foram apresentados em duas condições distintas: *ativa* e *neutra*. O paradigma foi desenhado em forma de bloco do tipo AB, sendo que na condição A (ativa), o voluntário tinha que pressionar o botão quando a letra que aparecesse na tela fosse igual à letra que havia sido apresentada antes da anterior, ou seja, igual à que havia sido mostrada no segundo estímulo anterior ao atual (2-*back*); na condição B (neutra), o voluntário tinha que pressionar o botão quando a letra “X” aparecesse na tela. Em cada um dos ciclos (AB), as condições foram apresentadas sucessivamente na mesma ordem: primeiro ativa

e depois a neutra. Cada uma das condições foi formada por uma sequência de 10 letras, as quais eram intercaladas entre si por um período para resposta, durante o qual foi projetado na tela um sinal “+” (com mesmo tamanho que o das letras). O tempo de apresentação de cada uma das letras foi de 1 segundo e o tempo respectivo para resposta foi de 800ms para as duas condições. Assim, em um ciclo AB, as duas condições duravam, cada uma, 18s e, portanto, um ciclo inteiro tinha duração de 36s. O ciclo de condições AB foi apresentado 5 vezes para cada um dos voluntários, fazendo com que o tempo total de duração do paradigma fosse de 3 minutos (Figura 3).

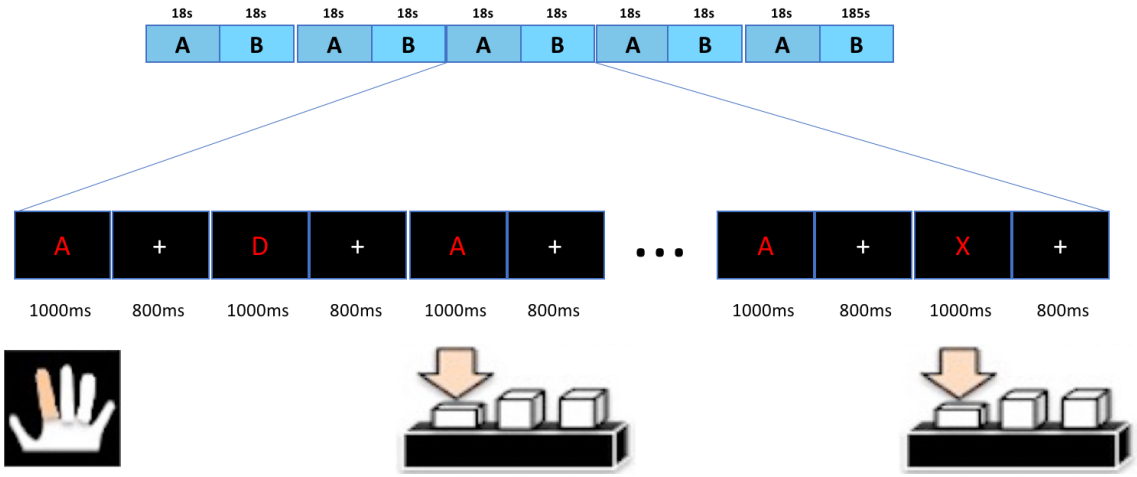

Figura 3 Representação do paradigma de memória operacional (2-*back task*), sendo mostrados: I) sequência dos 5 ciclos de condições AB; II) exemplos dos primeiros estímulos com seus respectivos períodos de resposta de cada condição do terceiro ciclo AB; III) desenho do controle de resposta manual utilizado pelo voluntário (o dedo indicador posicionado no primeiro botão). O tempo de duração de cada condição é mostrado logo acima do retângulo representativo da mesma (terço superior da figura). Os tempos de duração do estímulo e do período de resposta são mostrados lobo abaixo dos retângulos representativos dos mesmos (terço intermediário da figura). As setas de cor rosa clara indicam os momentos nos quais o primeiro botão do sistema de resposta manual deveria ser acionado.

3.3 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS E DOS TESTES DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Os questionários e os testes da avaliação neuropsicológica foram analisados seguindo metodologias específicas, as quais se encontram detalhadas nas subseções seguintes.

3.3.1 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS

Nas subseções seguintes, foram pormenorizadas as metodologias utilizadas para analisar os questionários de: I) dados pessoais, informações clínicas e escolaridade; II) consumo de bebida alcoólica; III) classificação socioeconômica; IV) lateralidade e V) depressão.

3.3.1.1 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS DE DADOS PESSOAIS, INFORMAÇÕES CLÍNICAS E DE ESCOLARIDADE

Foi realizado o registro direto dos dados brutos das seguintes variáveis: I) idade; II) presença das seguintes doenças: hipertensão arterial, diabete melito, dislipidemia e hábito de tabagismo; III) duração da formação educacional (do ensino fundamental à pós-graduação); IV) anos estudados nas instituições escolares públicas e privadas.

3.3.1.2 ANÁLISE DO QUESTIONÁRIO DE CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

A partir dos dados registrados no questionário quanto às variáveis quantitativas de consumo de bebida alcoólica, foi feito o cálculo da quantidade diária equivalente de etanol consumido no período de cinco anos para cada uma das bebidas alcoólicas estudadas. As etapas desse processo foram as seguintes:

a) calcular a dose diária equivalente[9] do consumo habitual de vinho tinto (em termos de taças/dia) no período de um ano (DD_{eq}): média aritmética simples, considerando, como numerador, a soma do número de taças

[9] Dose diária equivalente foi um termo utilizado para se referir a uma quantidade de bebida alcoólica que, se consumida diariamente por um determinado período, levaria a ingestão total da mesma quantidade de tal bebida se esta fosse ingerida durante o mesmo período de tempo, porém com um padrão de consumo não-diário.

ingeridas habitualmente em cada dia da semana (dado informado pelos voluntários no questionário), e, como denominador, o número de dias na semana nos quais os voluntários consumiram vinho tinto;

b) calcular a dose diária equivalente de consumo de vinho tinto (em termos de taças/dia) para o intervalo dos cinco anos estudados ($DD_{eq}5$): média aritmética simples entre as DD_{eq} de cada um dos anos avaliados;

c) calcular as DD_{eq} referentes ao consumo habitual de cerveja (em termos de lata/dia), espumante e vinho branco (em termos de taças/dia) e de destilado (em termos de drinques/dia): médias aritméticas simples para cada uma das bebidas alcoólicas, considerando que a da dose habitual semanal consumida (dado informado pelos voluntários no questionário) estivesse igualmente distribuída pelos sete dias da semana.;

d) calcular a $DD_{eq}5$ de cada uma dessas bebidas: médias aritméticas simples das DD_{eq} das respectivas bebidas alcoólicas de cada um dos anos avaliados;

e) calcular a quantidade diária equivalentes de etanol ingerida no período de cinco anos (Q_{etanol}) na forma de cada uma das bebidas alcoólicas estudadas: a conversão matemática das $DD_{eq}5$ de cada uma das bebidas alcoólicas para as Q_{etanol} foi feita considerando os seguintes dados (114):

- uma taça de vinho tinto ou branco, ou de espumante (em média, com 100 ml da bebida) tem aproximadamente 12 gramas de etanol;
- uma lata de cerveja (em média, com 330 ml da bebida) tem aproximadamente 12 gramas de etanol;
- um drinque de destilado (em média, com 30 ml da bebida) tem aproximadamente 12 gramas de etanol.

f) calcular a quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de cinco anos ($Q_{etanol}T$): soma das Q_{etanol} de cada uma das bebidas alcoólicas estudadas;

g) calcular a porcentagem da quantidade diária equivalente de etanol consumida na forma de cada uma das bebidas alcoólicas estudadas

($\%Q_{etanol}$): proporção em porcentagem da Q_{etanol} de cada uma das bebidas em relação à $Q_{etanol}T$.

Com base nos resultados encontrados, os voluntários do grupo CVT foram classificados nas seguintes categorias:

a) consumidores regulares de vinho tinto: quando a frequência de consumo de vinho tinto fosse igual ou superior uma vez por semana;
b) consumidores moderados[10] de bebida alcoólica: quando a $Q_{etanol}T$ fosse de até, e inclusive, 24 gramas por dia;
c) consumidores pesados[11] de bebida alcoólica: quando a $Q_{etanol}T$ fosse superior a 24 gramas por dia;
d) consumidores exclusivamente de vinho tinto: quando a $\%Q_{etanol}$ referente ao vinho tinto fosse igual a 100%;
e) consumidores preferencialmente de um tipo de bebida alcoólica: quando a $\%Q_{etanol}$ referente a esse tipo de bebida alcoólica fosse superior a 50%, e inferior a 100%.

Para a identificação dos voluntários com comportamentos ou sinais suspeitos de síndrome de dependência alcoólica, foram avaliadas as respostas das perguntas de números 9, 10, 11 e 12 do questionário de bebida alcoólica (explicitadas previamente nas seguintes subseções Critérios de Exclusão e Consumo de Bebida Alcoólica). Caso houvesse resposta afirmativa a todas essas perguntas, o voluntário era considerado suspeito de ser portador da síndrome de dependência alcoólica, sendo excluído do estudo, bem como informado sobre o achado e encaminhando para o serviço de psicologia do IPq.

[10] O critério quantitativo utilizado para definir consumo moderado ou padrão moderado de consumo de bebida alcoólica foi a ingestão habitual de até duas unidades alcoólica padrão por dia para indivíduos do sexo masculino. Como unidade alcoólica padrão, foi considerada para esse estudo 12 gramas de etanol.

[11] O critério quantitativo utilizado para definir consumo pesado ou padrão pesado de consumo de bebida alcoólica foi a ingestão habitual acima da quantidade definida para consumo moderado.

3.3.1.3 ANÁLISE DO QUESTIONÁRIO DE CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA

Para categorizar os voluntários em uma das cinco classes socioeconômicas segundo os critérios modificados ABA-ABIPEME, foi calculado um escore definido pela soma de oito parcelas, sendo que sete das mesmas foram obtidas pela multiplicação da quantidade de cada item de conforto doméstico que o indivíduo tinha posse pelo respectivo fator de ponderação, e uma parcela consistiu da pontuação obtida a depender da escolaridade do chefe da família (Tabelas 1 e 2). A partir do escore obtido, o voluntário foi categorizado em uma das cinco classes socioeconômicas (Tabela 3).

Tabela 1 Fatores de ponderação dos itens domésticos pela classificação ABA-ABIPEME modificada

Itens domésticos	0	1	2	3	4	5	mais de 6
Automóvel	0	4	9	13	18	22	26
Televisor em cores	0	4	7	11	14	18	22
Banheiro	0	2	5	7	10	12	15
Empregada mensalista	0	5	11	16	21	26	32
Rádio (excluindo do carro)	0	2	3	5	6	8	9
Máquina de lavar roupa	0	8	8	8	8	8	8
Videocassete	0	10	10	10	10	10	10
Aspirador de pó	0	6	6	6	6	6	6
Geladeira comum ou com *freezer*	0	7	7	7	7	7	7

Fonte: Mattar (95)

Tabela 2 Pontuação da escolaridade do chefe de família pela classificação ABA-ABIPEME modificada

Escolaridade	Pontuação
Analfabeto/Primário incompleto	0
Primário completo/Ginasial incompleto	5
Ginasial completo/Colegial incompleto	10
Colegial completo/Superior incompleto	15
Superior completo	21

Fonte: Mattar (95)

Tabela 3 Escores das classes socioeconômicas da classificação ABA-ABIPEME modificada

Classe	Escore
A	89 ou mais
B	59 a 88
C	35 a 58
D	20 a 34
E	0 a 19

Fonte: Mattar (95)

3.3.1.4 ANÁLISE DO INVENTÁRIO DE EDINBURGO PARA LATERALIDADE

Para o cálculo do índice de lateralidade, atribuiu-se, para cada umas das 10 atividades motoras avaliadas, um ponto por cruz assinalada quanto à lateralidade preferencial. Depois aplicou-se a seguinte formula: IL = (D-E)/(D+E), onde D era o somatório de pontos referentes às atividades preferencialmente realizadas com o membro do lado direito; E era somatório de pontos referente às atividades preferencialmente realizadas com o membro do lado esquerdo; IL era o índice de lateralidade. A partir do valor atingido no IL, os voluntários foram classificados como destros (IL maior ou igual a -0,28) ou canhotos (IL menor que -0,28).

3.3.1.5 ANÁLISE DO INVENTÁRIO DE BECK PARA DEPRESSÃO

Para a classificação do voluntário nas categorias estabelecidas pelo inventário de Beck, foi calculado um escore baseado na pontuação de cada resposta de cada um dos 21 aspectos do transtorno depressivo avaliados pelo questionário. A pontuação para cada dos aspectos estudados variou de zero a três, sendo zero ponto a ausência dos sintomas/comportamentos e três pontos a presença de sintomas/comportamentos mais intensos. O escore foi calculado pela soma das pontuações atingidas e, a partir do mesmo, o voluntário foi classificado em uma de quatro categorias[12]: I)ausência de depressão ou sintomas depressivos mínimos (até nove pontos), II) depressão leve a moderada (de 10 a 18 pontos), III) depressão moderada a grave (19 a 29 pontos) e IV) depressão grave (acima de 30 pontos, até um máximo de 62 pontos).

Os voluntários com pontuações acima de 18 pontos seriam considerados suspeitos para o transtorno psiquiátrico de depressão, informados sobre o achado e encaminhado para o serviço de psicologia do IPq.

[12] As categorias de classificação do inventário de Beck não têm valor diagnóstico.

3.3.2 ANÁLISE DOS TESTES PARA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Nas subseções seguintes foram pormenorizadas as metodologias utilizadas para analisar os testes neuropsicológicos utilizados nesse estudo para rastreamento de comprometimento cognitivo e cálculo do QI estimado.

3.3.2.1 ANÁLISE DO TESTE PARA RASTREAMENTO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO

Para o cálculo dos escores pelo Mini Exame do Estado Mental foi utilizado a metodologia sugerida por Brucki e colegas (87), sendo que foi considerado possível portador de déficit cognitivo aquele voluntário com escore inferior a 20 (para analfabetos) ou a 24 (para escolarizados).

Os voluntários identificados como possíveis portadores de déficit cognitivo foram excluídos do estudo, informados sobre o achado e encaminhados para o serviço de psicologia do IPq.

3.3.2.2 ANÁLISE DO CÁLCULO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA ESTIMADO

No subteste de vocabulário, seguindo as orientações do manual de administração e avaliação da versão validade para o Brasil do WAIS-III (104), as respostas dos voluntários para cada uma das 33 palavras avaliadas foram pontuadas de zero a dois pontos, sendo que dois pontos indicava resposta completamente correta. A escore bruto final variou de zero a 66 pontos.

No subteste de raciocínio matricial, seguindo as orientações do mesmo manual, cada uma das respostas corretas dos voluntários foi pontuada com um ponto. A escore bruto final variou de zero a 26 pontos.

Posteriormente, para cada um dos subtestes, foi feita a conversão dos escores brutos em ponderados (em função do grupo etário), de acordo com a

normatização para população brasileira (104). O QI estimado foi, então, calculado pela soma dos escores ponderados dos dois subtestes.

3.3.3 ANÁLISE DOS ESTUDOS RELACIONADOS AO EXAME DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Nas subseções seguintes, foram pormenorizadas as metodologias utilizadas para analisar o teste Escala Visual Analógica de Humor e estudos estruturais e funcionais por imagem por ressonância magnética.

3.3.3.1 ANÁLISE DO TESTE DO ESTADO SUBJETIVO PELA ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE HUMOR

Para cada um dos 16 itens que compunham o teste pela VAMS, foi mensurada a distância (em centímetros) entre a margem esquerda e o traço vertical feito pelo voluntário.na linha da escala visual, a qual apresentava 10 cm de comprimento e separava os termos representativos de dois estados subjetivos opostos.

A partir da medida (em cm) da distância da marcação, foi calculado um valor para cada um dos 16 itens da seguinte maneira:

a) valor do item = (10 - medida obtida) para os seguintes itens: confuso-ideias-claras (item nº 4 do questionário), apático-dinâmico (item nº seis do questionário), preocupado-tranquilo (item no oito do questionário), raciocínio difícil-perspicaz (item nº nove do questionário), tenso-relaxado (item nº 10 do questionário), incapaz-capaz (item nº 12 do questionário), hostil-amistoso (item no 14 do questionário) e retraído-sociável (item nº 16 do questionário).
b) valor do item = (medida obtida) para os itens: alerta-sonolento, (item nº um do questionário), calmo-agitado (item nº dois do questionário), forte-fraco (item nº três do questionário), ágil-desajeitado (item nº cinco do

questionário), satisfeito-insatisfeito (item nº sete do questionário), atento-distraído (item nº 11 do questionário), alegre-triste (item nº 13 do questionário) e interessado-desinteressado (item nº 15 do questionário)

Em seguida, o valor encontrado para cada item foi multiplicado por um peso específico conforme a Tabela 4.

Tabela 4 Pesos para os itens do teste Escala Visual Analógica de Humor

Item	Peso	Item	Peso	Item	Peso
1	0,77782	6	0,75456	11	0,59093
2	0,79684	7	0,56842	12	0,78759
3	0,58922	8	0,74407	13	0,69215
4	0,69263	9	0,79269	14	0,70477
5	0,64236	10	0,79314	15	0,72303

Fonte: Zuardi e colaboladores (115)

Os valores obtidos, para cada um dos itens, após a multiplicação pelos os respectivos pesos foram utilizados para os cálculos dos escores quantificadores dos quatro fatores da seguinte forma:

a) fator sedação = item nº um + item nº 11
b) fator ansiedade = item nº dois + item nº oito + item nº 10
c) Fator desconforto = item nº sete + item nº 13 + item nº 14 + item nº15
d) Fator comprometimento cognitivo= item nº três + item nº quatro + item nº cinco + item nº seis + item nº nove + item nº 12 + item nº 16

Para analisar a variação do estado subjetivo relacionado ao humor determinada pela realização do exame de RM, foi feita a comparação pareada dos escores entre as fases PRÉ e PÓS para os grupos CVT e ABST, bem como o cálculo dos valores absolutos da subtração dos escores pareados nessas duas fases e para os dois grupos.

3.3.3.2 ANÁLISE DOS ESTUDOS POR EXAME DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Nas subseções seguintes, foram pormenorizadas as metodologias utilizadas para analisar os estudos estruturais e funcionais por imagem por ressonância magnética.

3.3.3.2.1 Análise do estudo estrutural pela técnica Fluid Attenuation Inversion Recovery: avaliação de alterações da substância branca

As imagens estruturais geradas pela técnica FLAIR ponderada em T2 foram analisadas por meio do programa FSLeyes (FMRIB, Analysis Group, Oxford, UK).

Os focos e áreas com hipersinal na técnica FLAIR ponderada em T2 encontrados na substância branca cerebral dos voluntários foram visualmente avaliados por um único neurorradiologista (L.Z.C.) e classificados quanto à sua localização e morfologia utilizando a metodologia de Fazekas e colaboradores (116). Seguindo essa metodologia, tais focos e áreas eram classificados da seguinte forma:

a) alterações na substância branca periventricular (LPV): áreas de hipersinal em FLAIR localizadas na substância branca contínua às margens de cada um dos ventrículos laterais. Foram classificadas em escores numéricos da seguinte maneira:
   - escore zero: ausência de alterações;
   - escore um: morfologia em coifa (adjacente aos cornos frontais e/ou occipitais dos ventrículos laterais) ou em fina linha (contornando a parte central dos ventrículos laterais);
   - escore dois: morfologia em halo liso (contornando a parte central dos ventrículos laterais);
   - escore três: morfologia em halo irregular e que se estende para a região profunda da substância branca.

b) alterações da substância branca profunda: focos e áreas de hipersinal em FLAIR localizadas nas regiões subcortical e profunda da substância branca, perifericamente à região periventricular. Foram classificadas em escores numéricos da seguinte maneira:

- escore zero: ausência de alterações;
- escore um: focos puntiformes;
- escore dois: focos em confluência inicial;
- escore três: áreas formandas por focos em grande confluência.

Na identificação de alterações estruturais encefálicas clinicamente significativas, o voluntário foi informado sobre o achado de imagem, sendo orientado a procurar um serviço de neurologista/neurocirurgião de preferência dele. A opção pelo serviço de neurologia/neurocirurgia do HCFMUSP era sempre oferecida.

3.3.3.2.2 Análise do estudo estrutural pela técnica gradiente eco com ponderação T1: avaliação do grau de atrofia cerebral global

As imagens estruturais geradas pela técnica gradiente eco com ponderação em T1 foram analisadas por meio do programa FSLeyes (FMRIB, Analysis Group, Oxford, UK).

O grau de atrofia foi avaliado visualmente por um único neurorradiologista (L.Z.C.) e mensurado em escores segundo a metodologia de Pasquier (117). Seguindo essa metodologia, foram avaliadas as seguintes características: I) dilatação dos sulcos corticais; II) espessura e morfologia dos giros; III) dilatação dos ventrículos laterais e IV) dilatação do terceiro ventrículo. A quantificação das características avaliadas foi feita separadamente para cada um dos hemisférios cerebrais, seguindo os seguintes critérios:

a) dilatação dos sulcos e características dos giros nos lobos frontais e temporais, e das regiões parieto-occipitais:

- zero ponto: ausência de dilatação de sulcos, e giros com morfologia usual;
- um ponto: leve dilatação dos sulcos, e giros com morfologia usual;
- dois pontos: moderada dilatação dos sulcos, e giros com espessura levemente reduzida;
- três pontos: severa dilatação dos sulcos, e giros com espessura acentuadamente reduzida e apresentando morfologia em "lâmina de faca".

b) dilatação dos ventrículos laterais:

- zero ponto: dilatação ausente;
- um ponto: leve dilatação;
- dois pontos: moderada dilatação;
- três pontos: acentuada dilatação.

c) Dilatação do terceiro ventrículo:

- zero ponto: dilatação ausente;
- um ponto: leve dilatação;
- dois pontos: moderada dilatação;
- três pontos: acentuada dilatação.

3.3.3.2.3 Análise dos estudos de ressonância magnética funcional

A análise do estudo de RMf-BOLD consistiu de três etapas: I) análise das imagens da ressonância magnética; II) análise das respostas comportamentais relacionadas às tarefas cognitivas; III) interpretação final integrando os resultados duas etapas anteriores.

3.3.3.2.3.1 **Análise das imagens do estudo de ressonância magnética funcional**

As imagens do estudo de RMf-BOLD foram avaliadas por meio das ferramentas oferecidas pela *FMRIB's Software Library* - FSL (*Oxford Center for Functional Magnetic Resonance Imaging of Brain* - FMRIB, *Analysis Group*, Oxford, UK) (118–120). Essa avaliação, por sua vez, foi composta pelas análises de primeiro nível e de nível superior.

A análise de primeiro nível (correspondente ao termo Inglês *First level analysis)* foi realizada na série temporal de imagens[13] de cada um dos voluntários para cada um dos dois paradigmas, sendo utilizada a ferramenta FEAT (sigla de *FMRI Expert Analysis Tool*) versão 6.0 do FSL (121).O processo de análise de primeiro nível foi composto das seguintes fases:

a) pré-processamento: fase de tratamento dos dados brutos, na qual foram efetivadas as seguintes etapas:
   - correção de artefatos de movimento por meio da ferramenta MCFLIRT (sigla de Motion correction using FMRIB's Linear Registration Tool) (122);
   - aplicação da ferramenta BET (sigla de Brain Extraction Tool) (123) para remoção dos voxels representantes de estruturas externas ao encéfalo;
   - suavização espacial com filtro gaussiano de 5 mm (para aumentar a relação sinal/ruído);
   - suavização temporal com filtro passo-alto (para remoção de ruídos de baixa frequência).

b) processamento e pós-processamento estatísticos: fase na qual, após o tratamento dos dados, foi feita a análise das séries temporais das imagens utilizando o modelo linear generalizado (correspondente ao termo inglês General Linear Model (GLM)). Foi avaliado o sinal BOLD em cada um dos voxels do volume cerebral durante a série temporal das

[13] Série temporal de imagens refere-se ao conjunto de imagens que foram adquiridas de forma sincronizada com a execução de cada um dos paradigmas.

imagens geradas na execução do paradigma. Foi considerado como voxel ativado pelo paradigma aquele que apresentasse variação do sinal (durante a série temporal das imagens) que se aproximasse satisfatoriamente à função gerada pela convolução de duas outras funções: I) função da resposta neural predita (que coincide com a função dos estímulos do paradigma) e II) função da resposta hemodinâmica (HRF, do Inglês Haemodynamic Response Function). O tipo de convolução utilizada foi a *Double Gamma*. Para controle dos resultados falso positivos, foi considerado significativo o conjunto de *voxels* (*clusters*) sobreviventes ao limiar do escore Z de 2,3 corrigidos para comparações múltiplas, e com o limiar para *voxel* ao nível de significância de $p<0,05$. No modelo estatístico para o paradigma Stroop, foi avaliado o seguinte contraste: condição incongruente maior que condição congruente. Por outro lado, no modelo estatístico para o paradigma 2-*back*, foi avaliado o contraste: condição ativa maior que condição neutra. O registro dos mapas estatísticos gerados para cada voluntário em cada um dos paradigmas foi feito no espaço padrão MNI (Montreal Neurological Institute) 152 por meio da ferramenta FLIRT (sigla para FMRIB's Linear Image Registration Tool) (122,124).

A análise de nível superior (correspondente ao termo Inglês *Higher level analysis*) foi aplicada para criação dos mapas estatísticos da média dos grupos CVT e ABST para cada um dos paradigmas, bem como dos das diferenças entre os grupos. Durante esse processo, foi utilizada a ferramenta FLAME (sigla para *FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects*) (125) para analisar os resultados obtidos pela análise de primeiro nível. Optou-se pela análise de efeito misto para considerar a variabilidade entre os sujeitos e possibilitar a generalização dos resultados para as populações das amostras estudadas. Para controle de resultados falso positivos, foi considerado significativo o conjunto de *voxels* (*clusters*) sobreviventes ao limiar do escore Z de 2,3, com correção para comparações múltiplas e com o limiar para *voxel* ao nível de significância de $p<0,05$. No modelo estatístico para análise de diferenças entre grupos, as comparações utilizadas para ambos os paradigmas foram: I) grupo CVT maior que grupo ABST e II) grupo ABST maior que grupo CVT.

3.3.3.2.3.2 **Análise das respostas comportamentais das tarefas cognitivas**

Foram consideradas como respostas comportamentais, aquelas relacionadas à performance dos voluntários durante a resolução das tarefas cognitivas relacionadas aos dois paradigmas utilizados. Essas respostas foram expressadas pelo controle de resposta manual e gravadas, por intermédio do programa *E-prime*, no computador *Invivo Eloquence* (descritos anteriormente em subseções específicas).

Para as três condições do paradigma Stroop (congruente, neutra e incongruente), todas as respostas corretas correspondiam ao acionamento (comportamento ativo) do botão correto (isto é, aquele que representava a mesma cor que a da palavra projetada estava escrita) no momento adequado. Foram consideradas, para esse paradigma, as seguintes variáveis relacionadas às respostas comportamentais: I) número absoluto de acerto; II) acurácia de respostas ativas[14] (em porcentagem); III) tempo médio de reação do acerto e IV) número absoluto de omissão[15].

Para as duas condições do paradigma 2-*back* (ativa – "LEMBRE" e neutra – "ACHE O X"), as respostas corretas correspondiam, a depender do momento do estímulo apresentado, ao acionamento do botão (comportamento ativo) ou ao não acionamento do mesmo (comportamento passivo). Foram consideradas, para esse paradigma, as seguintes variáveis relacionadas às respostas comportamentais: I) número absoluto de acerto ativo[16]; II) acurácia de resposta ativa; III) tempo médio de reação de acerto ativo, IV) número absoluto de acerto passivo[17]; V) acurácia de resposta passiva[18] e VI) número absoluto de omissão.

---

[14] Acurácia de resposta ativa refere-se à porcentagem de acertos por acionamento do botão de resposta em relação ao número de vezes total que o voluntário acionou o controle de respostas.
[15] Omissão refere-se ao não acionamento do botão de respostas no momento em que resposta ativa era esperada.
[16] Acerto ativo refere-se ao acerto que ocorria quando, no momento esperado, houvesse o acionamento do botão de resposta.
[17] Acerto passivo refere-se ao acerto que ocorria quando, no momento esperado, não houvesse o acionamento do botão de resposta.
[18] Acurácia de resposta passiva refere-se à porcentagem de acertos pelo não acionamento do botão de resposta em relação ao número de vezes total que o voluntário deixou de acionar o controle de respostas

3.3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para cada um dos grupos CVT e ABST, os dados relativos às variáveis obtidas pelos questionários e testes da avaliação neuropsicológica ou extraídos das respostas comportamentais relacionadas às tarefas dos paradigmas cognitivos, foram registrados e organizados em tabelas

Para cada uma dessas variáveis, foi feito estudo da distribuição dos dados por meio de diagramas de caixa para variáveis quantitativas, e de gráficos de barras para variáveis categóricas. Como valores estranhos[19] à amostra, foram considerados os seguintes: I) os maiores que o valor representativo do terceiro quartil somado a 1,5 vezes o intervalo interquartílico ou II) os menores que o valor representativo do primeiro quartil subtraído de 1,5 vezes o intervalo interquartílico. Como medidas de tendência central e de dispersão foram calculados média e desvio-padrão da média (para os dados que apresentaram distribuição normal) ou mediana e valores extremos (para os dados que apresentaram distribuição diferente da normal). Para avaliação da aderência dos dados à curva normal, foi usado o teste Shapiro-Wiki.

No processo de comparação dos grupos CVT e ABST em relação às variáveis medidas, foram realizados: I) teste t de Student para amostras independentes ou pareadas para comparação de médias; II) teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para amostras independentes ou pareadas para comparação das medianas; III) teste F de Fisher para comparação das variâncias; IV) teste exato de Fisher para independência dos grupos quanto a variáveis categóricas. Para ajuste de variáveis de confundimento, foi utilizada regressão logística e para correção de múltiplas comparações, o teste FDR (do Inglês, *false discovery rate*).

Para avaliação de correlação, foi utilizado o teste de postos de Pearson (para variáveis numéricas) e para avaliação de associação, o teste chi-quadrado de Kruskal-Wallis (para variáveis categóricas).

Para todas as análises estatísticas, foi adotado o nível de significância de 5%.

---

[19] O termo valor estranho é o sugerido pelo "Guia de apresentação de dissertações, teses e monografia" da Divisão de Biblioteca e Documentação da FMUSP como tradução mais adequada para o termo, em Inglês, "outliers".

Para a organização dos dados em tabelas, foi utilizando a versão 16.23 do programa Microsoft Excel. Para a realização dos teste estatísticos, bem como para construção dos diagramas e dos gráficos, foi utilizado a versão 1.2.1335 do R Studio (126), ambiente de programação para linguagem R (127). O pacote utilizado para construção dos diagramas e dos gráficos foi o ggplot2 (128).

4 RESULTADOS

Nas subseções seguintes, foram apresentados os resultados referentes aos questionários, aos testes da avaliação neuropsicológica, bem como os resultados dos estudos relacionados ao exame de ressonância magnética.

4.1 AMOSTRA

Durante a fase de contato telefônico, foram recrutados 97 voluntários (48 consumidores de vinho tinto e 49 abstêmios) para serem submetidos ao processo de seleção composto por entrevista com aplicação dos questionários, por avaliação neuropsicológica e por exame de RM. Durante o processo de seleção, houve abandono do protocolo por 11 voluntários, sendo três do grupo CVT e oito do grupo ABST. Na etapa de aplicação dos questionários e da avaliação neuropsicológica, foram excluídos 26 voluntários, sendo 14 do grupo CVT (um por problema de saúde, um por tempo de consumo de vinho tinto inferior a 5 anos e 12 por problemas de logística e localização de contatos) e 12 do grupo ABST (dois por problemas de saúde, três por não serem abstêmios de bebida alcoólica e sete por problemas de logística e localização de contatos). Na etapa do exame de RM, foram excluídos nove voluntários, sendo sete do grupo CVT (um por claustrofobia, um por problema na gravação das imagens no sistema de armazenamento, dois por erros excessivos durante a execução das tarefas cognitivas e três por achados incidentais no exame de imagem (lesão extra-axial na convexidade da região frontal e que pode representar meningioma; lesão cortical no giro frontal médio esquerdo de possível natureza gliótica; achados residuais relacionados à possível passagem de cateter de derivação. ventricular)) e dois do grupo ABST (ambos por achados incidentais no exame de imagem (lesão de natureza indeterminada no corpo caloso; lesão extra-axial no sulco olfatório esquerdo e que pode representar meningioma)).

A amostra final foi composta de 51 voluntários (figura 4), dos quais 24 apresentavam critérios de inclusão para o grupo CVT e 27 para o grupo ABST. A taxa de *drop-off* do presente estudo foi de aproximadamente 11,3%.

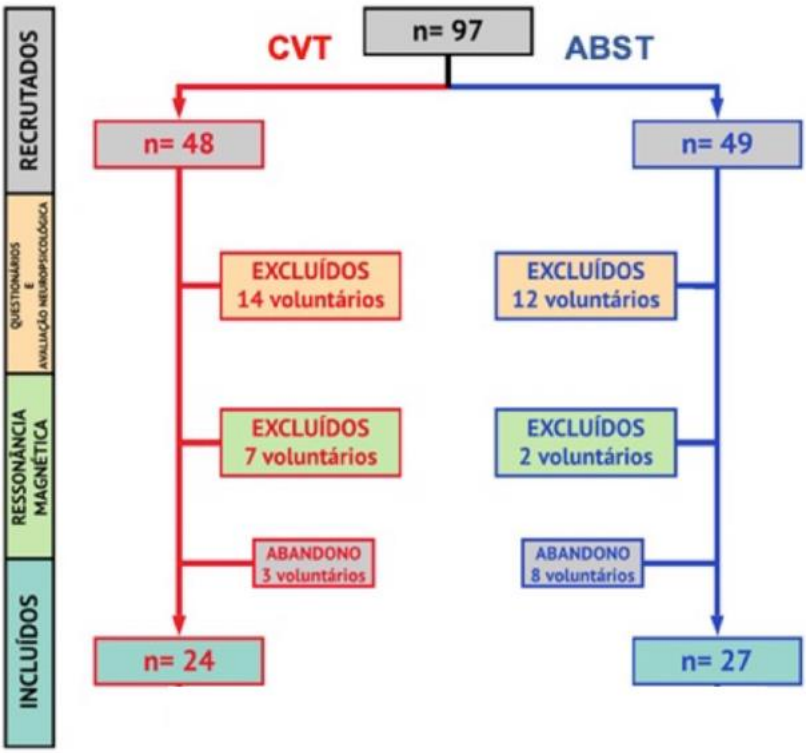

Figura 4 Resultado do fluxograma de recrutamento e seleção dos voluntários.

4.2 QUESTIONÁRIOS E TESTES DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Os resultados dos questionários e dos testes da avaliação neuropsicológica foram apresentados adiante em subseções específicas, sob forma de diagramas de caixa (para variáveis quantitativas) ou gráficos de barra (para variáveis categóricas). Foram também apresentados os resultados dos estudos estatísticos utilizados para as comparações entre os grupos CVT e ABST quanto às variáveis avaliadas.

4.2.1 QUESTIONÁRIOS

Nas subseções seguintes, foram apresentados os resultados dos questionários de: I) dados pessoais, informações clínicas e escolaridade; II) consumo de bebida alcoólica; III) classificação socioeconômica; IV) lateralidade e V) depressão.

4.2.1.1 DADOS PESSOAIS, INFORMAÇÕES CLÍNICAS E DE ESCOLARIDADE

O grupo CVT foi composto de 24 voluntários do sexo masculino, com média de idade de 61,9 ± 6,5 anos. O grupo ABST foi composto de 27 voluntários, com média de idade de 57,9 ± 5,0 anos (Gráfico 1). Foi observada diferença entre as médias de idade (p=0,015) dos grupos CVT e ABST, sendo que a média de idade do grupo CVT foi maior que a do grupo ABST (p<0,007).

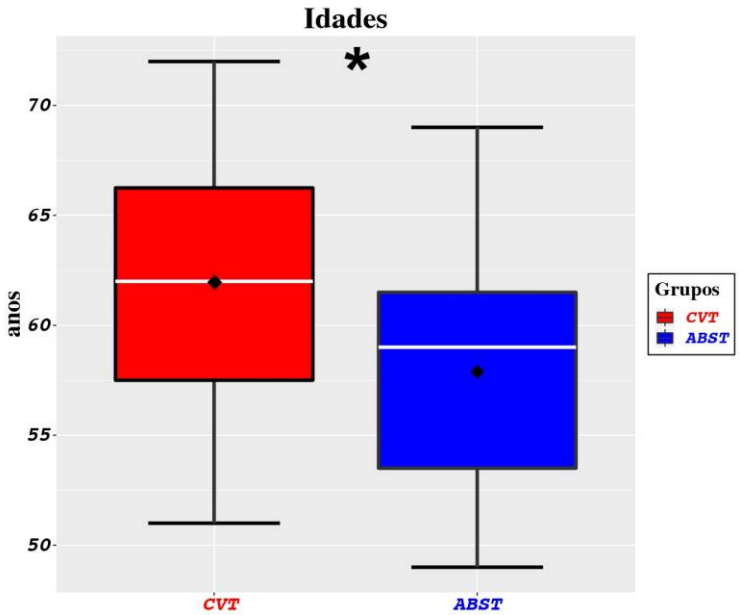

Gráfico 1 Diagrama de caixas das idades dos grupos CVT (em vermelho) e ABST (em azul). Foi observada diferença (*****) entre as médias (♦) das idades dos grupos CVT (61,9 anos) e ABST (57,9 anos), com p=0,015.

No grupo de CVT, a mediana da duração de formação educacional (anos de escolaridade) foi de 16,5 anos (com extremos de 8 e 24 anos), sendo que 13 voluntários (aproximadamente 54,2% do grupo) frequentaram apenas a rede pública, três voluntários (12,5% do grupo) apenas a rede privada e oito voluntários (aproximadamente 33,3% do grupo) frequentaram tanto as redes pública e privada do sistema educacional durante os ensinos fundamental e médio. A mediana do tempo de estudo na rede pública foi de 11 anos (com extremos de 3 e 13 anos) e, na rede privada, foi de 7 anos (com extremos de 2 e 13 anos). Vinte voluntários (aproximadamente 83,3% do grupo) cursaram o ensino superior.

No grupo ABST, a mediana da duração de formação educacional (anos de escolaridade) foi de 12 anos (com extremos de 4 e 20 anos), sendo que 16 voluntários (aproximadamente 61,5% do grupo) frequentaram apenas a rede pública, três voluntários apenas a rede privada (11,5% do grupo) e sete voluntários (aproximadamente 27% do grupo) frequentaram tanto as redes pública e privada do sistema educacional durante os ensinos fundamental e médio. A mediana do tempo de estudo na rede pública foi de 8 anos (com extremos de 2 e 15 anos) e, na rede privada, foi de 6 anos (com extremos de 1,5 e 12 anos). Quatorze voluntários (aproximadamente 53,8%) cursaram o ensino superior.

Foi observada diferença entre as medianas da duração de formação educacional (anos de escolaridade) dos grupos CVT e ABST (p=0,003), sendo que a mediana do grupo CVT foi maior que a do grupo ABST (p=0,002). (Gráfico 2). Não foram observadas diferenças entre as medianas do tempo de estudo dos grupos CVT e ABST na rede pública (p=0,218), nem entre as médias do tempo de estudo dos grupos CVT e ABST na rede privada (p=0,795) durante os ensinos fundamental e médio.

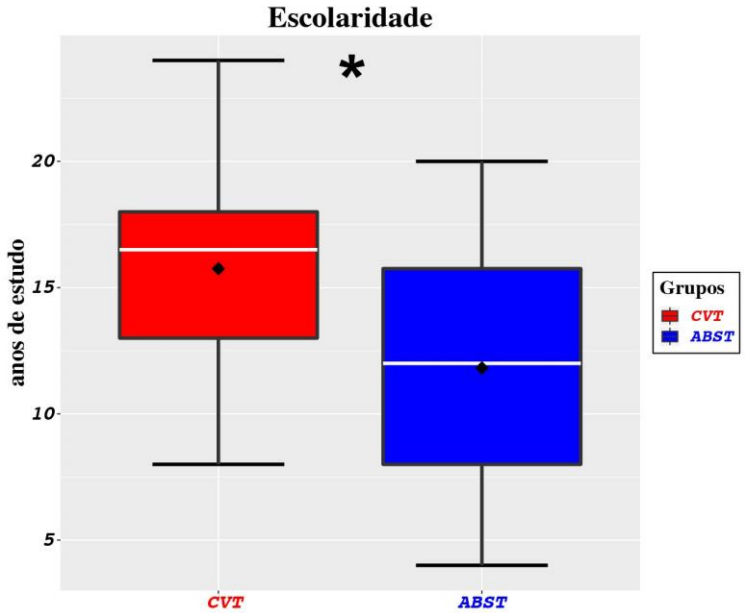

Gráfico 2 Diagrama de caixas da duração de formação educacional (anos de escolaridade) dos grupos CVT (em vermelho) e ABST (em azul). Foi observada diferença (*) entre as medianas da duração da formação educacional (anos de escolaridade) dos grupo CVT (16,5 anos) e ABST (12 anos), com p=0,003. (♦ representa os pontos das médias dos grupos).

No grupo CVT, foram identificados 15 voluntários (62,5% do grupo) com hipertensão arterial, três (12,5% do grupo) com diabete melito tipo II, 20 (aproximadamente 83,3% do grupo) com dislipidemia e dois (aproximadamente 8,3%) eram tabagistas (Gráfico 3).

No grupo ABST, foram identificados 12 voluntários (aproximadamente 44,4% do grupo) com hipertensão arterial, três (aproximadamente 11,1% do grupo) com diabete melito, 21 (aproximadamente 77,8% do grupo) com dislipidemia e dois (aproximadamente 7,4%) eram tabagistas (Gráfico 3).

Não foram observadas diferenças entre os números de voluntários com hipertensão arterial (p=0,197), diabete melito (p=1,000), dislipidemia (p=0,731) e com hábito de fumar (p=1,000) dos grupos CVT e ABST.

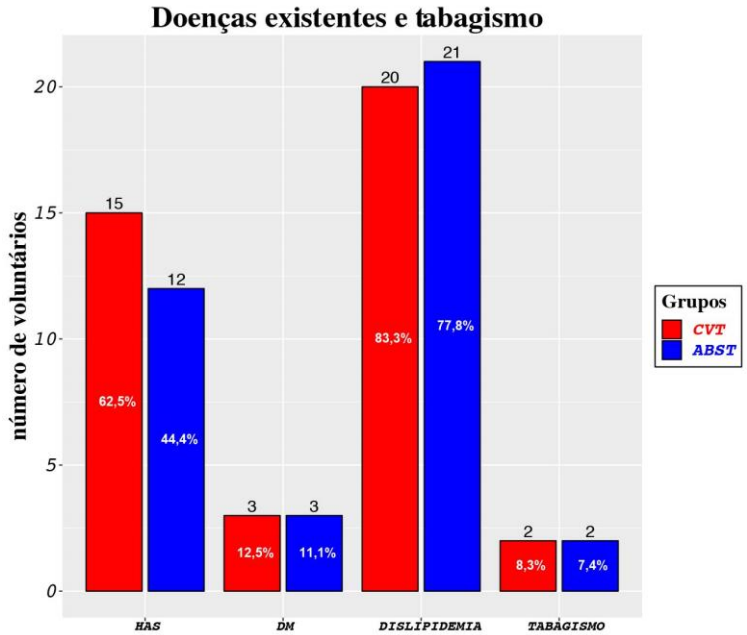

Gráfico 3 Gráficos de barras com a contagem dos voluntários com hipertensão arterial (HAS), diabete melito (DM), dislipidemia e hábito de tabagismo nos grupos CVT (em vermelho; 15 (62,5%) com HAS, três (12,5%) com DM, 20 (aproximadamente 83,3%) com dislipidemia e dois (aproximadamente 8,3%) com hábito de tabagismo) e ABST (em azul; 12 (aproximadamente 44,4%) com HAS, três (aproximadamente 11,1%) com DM, 21 (aproximadamente 77,8%) com dislipidemia e dois (aproximadamente 7,4%). Não foram observadas entre os números de voluntários com hipertensão arterial (p=0,197), diabete melito (p=1,000), dislipidemia (p=0,731) e hábito de tabagismo (p=1,000) dos grupos CVT e ABST.

4.2.1.2 QUESTIONÁRIO DE CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

Nas subseções seguintes, foram apresentados os resultados dos voluntários do grupo CVT sobre: I) consumo total de bebida alcoólica; II) consumo de vinho tinto; III) consumo de cerveja; IV) consumo de espumante e vinho branco; V) consumo de bebida alcoólica destilada.

4.2.1.2.1 Consumo total de bebida alcoólica

No grupo CVT, a média da quantidade diária equivalente total de etanol consumido na forma de bebida alcoólica ($Q_{etanol}T$) nos cinco anos que precederam a entrada dos voluntários no estudo foi de 32,0 ± 14,0 gramas. Nove voluntários (37,5% do grupo) apresentaram padrão moderado de consumo de bebida alcoólica. Os demais 15 voluntários (62,5% do grupo) mostraram padrão pesado de consumo de bebida alcoólica (Gráfico 4).

Nenhum dos voluntários selecionados do grupo CVT apresentava comportamento e/ou sinais suspeitos para síndrome de dependência alcoólica.

4.2.1.2.2 Consumo de vinho tinto

Todos os 24 voluntários do grupo CVT ingeriram vinho tinto com padrão regular de consumo mantido nos 5 anos que antecederam a entrada deles no estudo. A mediana do tempo de consumo de vinho tinto, considerando o período de vida dos voluntários, foi de 20 anos (com extremos de 8 a 60 anos).

No intervalo de 5 anos que antecederam a entrada dos voluntários do grupo CVT no estudo, a dose diária equivalente de consumo de vinho tinto (em termos de taças/dia) foi de 1,7 ± 0,8 taças. Isso equivaleu a uma média de quantidade diária equivalente de etanol (Q_{etanol}) consumida na forma de vinho tinto de 21,4 ± 10,3 gramas/dia. Um voluntário (aproximadamente 4,2% do grupo), o que consumiu a maior quantidade de vinho tinto, apresentou valor de Q_{etanol} (49,7 gramas/dia) estatisticamente estranho à amostra (Gráfico 4).

A média da porcentagem da Q_{etanol} consumida na forma de vinho tinto foi de 68,6 ± 20,3% em relação à $Q_{etanol}T$. Dezenove voluntários (aproximadamente 79,2% do grupo) apresentaram consumo preferencialmente de vinho tinto, sendo que três deles (12,5% do grupo) mostraram consumo exclusivo dessa bebida alcoólica. Em cinco voluntários (20,8% do grupo), a porcentagem da Q_{etanol} consumida na forma de vinho tinto foi igual ou inferior a 50%.

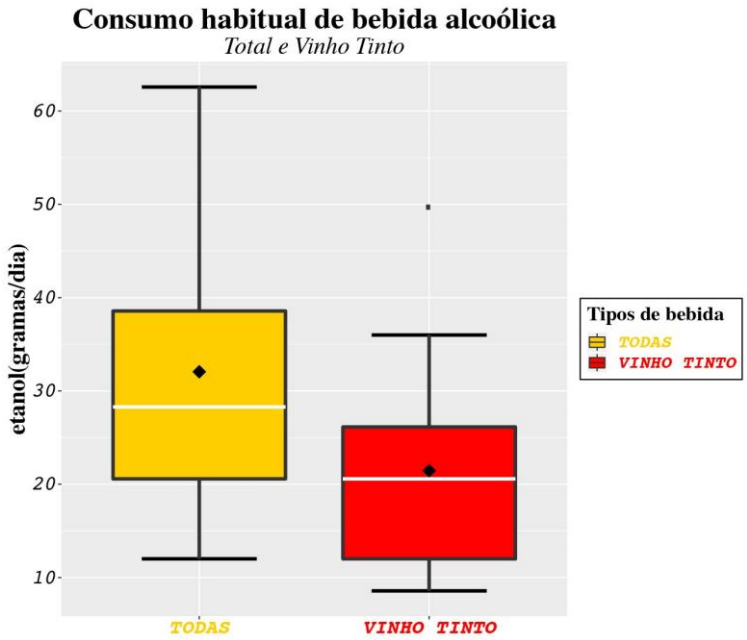

Gráfico 4 Diagramas de caixas da quantidade diária equivalente de etanol consumido na forma de bebida alcoólica em geral (em amarelo acastanhado; média (♦) de 32,0 ± 14,0 gramas, com extremos de 12 e 62,6 gramas) e de vinho tinto (em vermelho; média (♦) de 21,4 ± 10,3 gramas, com extremos de 8,6 e 49,7 gramas) nos 5 anos que precederam a entrada dos voluntários no estudo.

4.2.1.2.3 Consumo de cerveja

Nos 5 anos que precederam a entrada no estudo dos voluntários do grupo CVT, dezoito deles (75% do grupo) consumiram cerveja. Nesse intervalo de tempo avaliado, considerando os 24 voluntários do grupo, a mediana da quantidade semanal de latas de cerveja habitualmente ingerida foi de 1 lata (com extremos zero e 15 latas/semana). Isso equivaleu a uma mediana de Q_{etanol} consumida na forma de cerveja de 1,7 gramas/dia (com extremos de zero e 25,7 gramas/dia) (Gráfico 5). Os dois voluntários (aproximadamente 8,3% do grupo) que consumiram as maiores quantidades de cerveja, apresentaram valores de Q_{etanol} (25,7 e 24 gramas/dia) estatisticamente estranhos à amostra, bem como mostraram consumo preferencialmente dessa bebida alcoólica em relação às demais avaliadas.

4.2.1.2.4 Consumo de espumante e vinho branco

Nos 5 anos que precederam a entrada no estudo dos voluntários do grupo CVT, nove deles (37,5% do grupo) consumiram espumante. Nesse intervalo de tempo avaliado, considerando todos os 24 voluntários do grupo, a mediana da quantidade semanal de taças de espumante habitualmente ingerida foi de zero taça (com extremos zero e 5 taças por semana). Isso equivaleu a uma mediana de Q_{etanol} consumida na forma de espumante de zero grama de etanol/dia (com extremos de zero e 8,6 gramas/dia) (Gráfico 5). Os dois voluntários (aproximadamente 8,3% da amostra) que consumiram as maiores quantidades de espumante, apresentaram valores de Q_{etanol} (8,5 e 6,8 gramas por dia) estatisticamente estranhos à amostra. Nenhum dos voluntários mostraram consumo preferencialmente de espumante em relação às demais bebidas avaliadas.

Nos 5 anos que precederam a entrada no estudo dos voluntários do grupo CVT, 15 deles (62,5% do grupo) consumiram vinho branco. Nesse intervalo de tempo avaliado, considerando todos os 24 voluntários do grupo, a mediana da quantidade semanal de taças de vinho branco habitualmente ingerida foi de 0,4 taça (com extremos zero e 14 taças por semana). Isso equivaleu a uma mediana de Q_{etanol} consumida na forma de vinho branco de 0,6 grama de etanol/dia (com extremos de zero e 24 gramas por dia) (Gráfico 5). Os dois voluntários (aproximadamente 8,3% do grupo) que consumiram as maiores quantidades de vinho branco, apresentaram valores de Q_{etanol} (17,1 e 24 gramas por dia) estatisticamente estranhos à amostra. Nenhum voluntário mostrou consumo preferencialmente de vinho branco em relação às demais bebidas avaliadas.

4.2.1.2.5 Consumo de bebida alcoólica destilada

Nos 5 anos que precederam a entrada no estudo dos voluntários do grupo CVT, nove deles (37,5% do grupo) deles consumiram bebida alcoólica destilada.

Nesse intervalo de tempo avaliado, considerando todos os 24 voluntários do grupo, a mediana da quantidade semanal de drinques de bebida alcoólica destilada habitualmente ingerida foi de zero drinque (com extremos zero a oito drinques por semana). Isso equivaleu a uma mediana de Q_{etanol} consumida na forma de bebida alcoólica destilada de zero grama de etanol/dia (com extremos de zero e 13,7 gramas por dia) (Gráfico 5). Os três voluntários (12,5% do grupo) que consumiram as maiores quantidades de bebida alcoólica destilada, apresentaram valores de Q_{etanol} (13,7, 12 e 6,5 gramas por dia) estatisticamente estranhos à amostra. Nenhum voluntário mostrou consumo preferencialmente de bebida alcoólica destilada em relação às demais avaliadas.

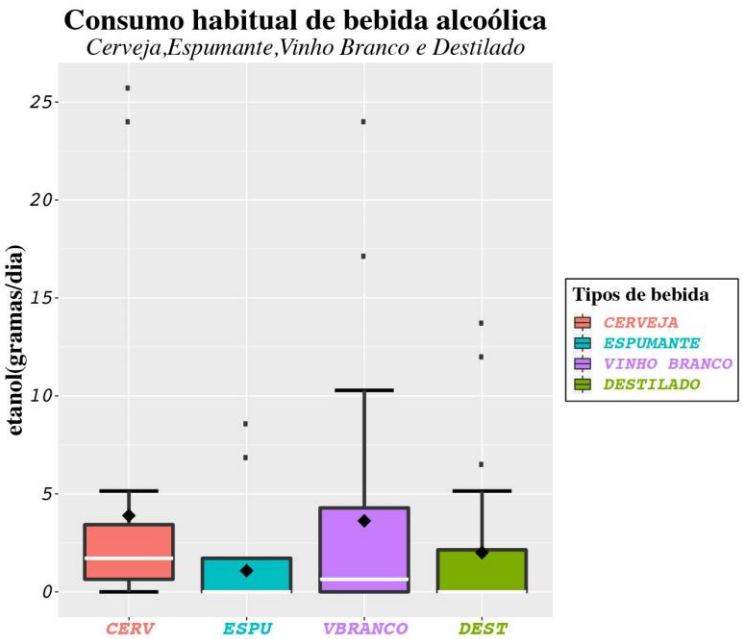

Gráfico 5 Diagramas de caixas da quantidade diária equivalente de etanol consumido na forma cerveja (em cor tomate; mediana de 1,7 gramas e extremos de zero e 25,7 gramas), espumante (em cor turquesa escura; mediana de zero grama e extremos de zero e 8,6 gramas), vinho branco (em cor orquídea; mediada de 0,6 grama e extremos de zero e 24 gramas) e bebida alcoólica destilada (em verde; mediana de zero grama e extremos de zero e 13,7 gramas);(♦ representa os pontos das médias dos grupos).

4.2.1.3 CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA

A distribuição dos voluntários do grupo CVT pelas classes socioeconômicas (segundo os critérios modificados ABA-ABIPEME) foi de nove indivíduos na classe A (37,5% do grupo), 14 na classe B (aproximadamente 58,3% do grupo), um indivíduo na classe C (aproximadamente 4,2% do grupo) e nenhum nas classes D e E (Gráfico 6). A média do escore socioeconômico do grupo foi de 83,5 ± 15,3 pontos.

No grupo ABST, a distribuição foi de três indivíduos na classe A (aproximadamente 11,1% do grupo), 16 na classe B (aproximadamente 59,3% do grupo), sete na classe C (aproximadamente 25,9% do grupo), um na classe D (aproximadamente 3,7% do grupo) e nenhum na classe E (Gráfico 6). A média o escore socioeconômico do grupo foi de 68,5 ± 18,3 pontos.

Foram observadas diferenças entre os padrões de distribuição dos voluntários pelas classes socioeconômicas (p=0,002), bem entre as médias do escore socioeconômico (p=0,002) dos grupos CVT e ABST, sendo que a média do grupo CVT foi maior que a do grupo ABST (p=0,001).

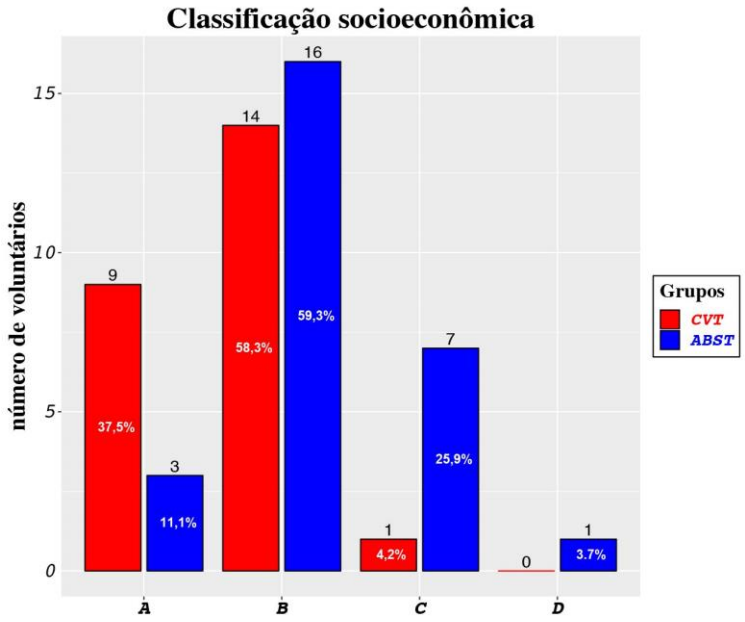

Gráfico 6 Gráficos de barras com a contagem, nas classes socioeconômicas pelos critérios modificados ABA-ABIPEME, dos voluntários dos grupos CVT (em vermelho; nove (37,5%) na classe A, 14 (aproximadamente 58,3%) na B, um (aproximadamente 4,2%) na C e zero nas D e E) e ABST (em azul; cinco (aproximadamente 11,1%) na classe A, 16 (aproximadamente 59,3%) na B, sete (aproximadamente 25,9%) na C, um (aproximadamente 3,7%) na D e zero na E. Foi observada diferença entre os padrões de distribuição dos voluntários pelas classes socioeconômicas dos grupos CVT e ABST (p=0,002).

4.2.1.4 ÍNDICE DE LATERALIDADE

No grupo CVT, 23 voluntários (aproximadamente 95,8% do grupo) foram classificados como destro, e um, como canhoto (Gráfico 7). A mediana dos índices de lateralidade desse grupo foi de 0,84, com extremos de -0,38 e 1. O único voluntário classificado como canhoto, apresentou índice de lateralidade (-0,38) estatisticamente estranho à amostra.

No grupo ABST, 26 voluntários (aproximadamente 96,3% do grupo) foram classificados como destro, e um, como canhoto (Gráfico 7). A mediana dos índices de lateralidade desse grupo foi de 0,84, com extremos de -0,69 e 1. O único voluntário classificado como canhoto, apresentou índice de lateralidade (-0,69) estatisticamente estranho à amostra.

Não foram observadas diferenças entre os padrões de distribuição dos voluntários pelas categorias de lateralidade (p=1,000), bem entre as medianas do índice de lateralidade (p=0,257) dos grupos CVT e ABST.

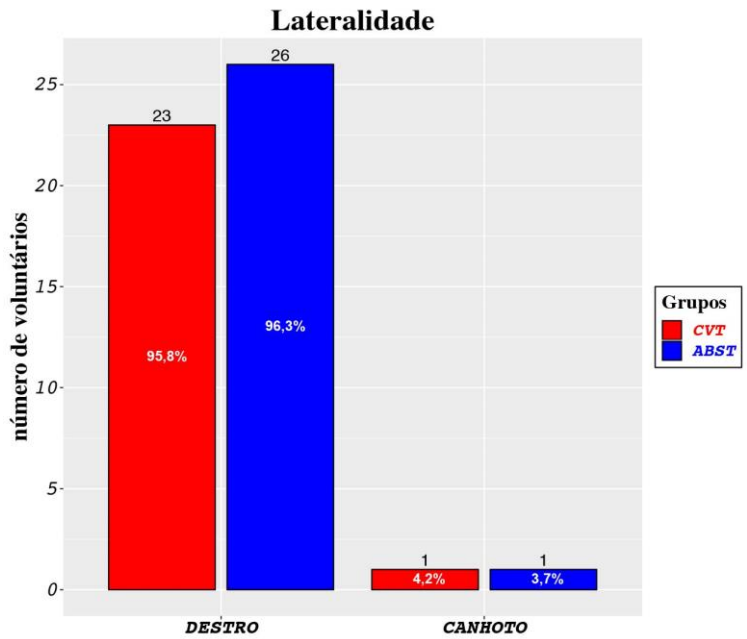

Gráfico 7 Gráficos de barras com a contagem, nas categorias de lateralidade, dos voluntários dos grupos CVT (em vermelho; 23 (aproximadamente 95,8%) destros e um (aproximadamente 4,2%) canhoto) e ABST (em azul; 26 (aproximadamente 96,3%) destros e um (aproximadamente 3,7%) canhoto. Não foi observada diferença entre os padrões de distribuição dos voluntários pelas categorias de lateralidade dos grupos CVT e ABST (p=1,000).

4.2.1.5 INVENTÁRIO DE BECK PARA DEPRESSÃO

No grupo CVT, 21 voluntários (87,5% do grupo) foram classificados na categoria[20] de “ausência de depressão ou sintomas depressivos mínimos” (SD/DL) e três voluntários (12,5% do grupo) na categoria “depressão leve a moderada” (DL/DM) (Gráfico 8). A mediana do escore do inventário de Beck foi de quatro pontos, com extremos de zero e 13 pontos.

No ABST, 23 voluntários (aproximadamente 85,2% do grupo) foram classificados na categoria SD/DL e cinco voluntários (aproximadamente 14,8%

[20] As categorias de classificação do inventário de Beck não têm valor diagnóstico.

do grupo) na categoria DL/DM (Gráfico 8). A mediana do escore do inventário de Beck foi de três pontos, com extremos de zero e 16 pontos.

Nenhum dos voluntários dos dois grupos foi classificado nas categorais “depressão moderada a grave” ou “depressão grave”. Não foram observadas diferenças entre os padrões de distribuição dos voluntários pelas categorias de do inventário de Beck (p=1,000), nem entre as medianas do escore do mesmo inventário (p=0,361) dos grupos CVT e ABST.

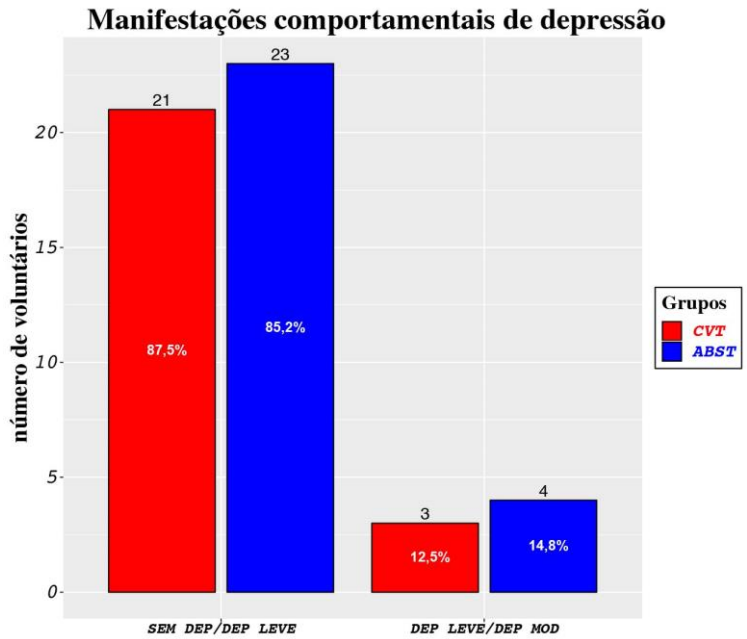

Gráfico 8 Gráficos de barras com a contagem, nas categorias* do inventário de Beck, dos voluntários dos grupos CVT (em vermelho; 21 (87,5%) indivíduos na categoria sem depressão/depressão leve (SD/DL) e três (12,5%) indivíduos na categoria depressão leve/depressão moderada (DL/DM)) e ABST (em azul; 23 (aproximadamente 85,2%) indivíduos na categoria SD/DL e quatro (14,8%) na categoria DL/DM. Não foi observada diferença entre os padrões de distribuição dos voluntários pelas categorias do inventário de Beck dos grupos CVT e ABST (p=1,000). (*As categorias de classificação do inventário de Beck não têm valor diagnóstico).

4.2.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Nas subseções seguintes, foram apresentados os resultados dos testes neuropsicológicos para rastreio do comprometimento cognitivo e cálculo do QI estimado.

4.2.2.1 RASTREIO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO

As mediadas dos escores do Mini Exame do Estado Mental foram de 29 pontos tanto para os grupo CVT (com extremos de 28 e 30 pontos) quanto para o grupo ABST (com extremos de 27 e 30 pontos) (Gráfico 9). Não foi observada diferença entre as medianas dos escores dos grupos CVT e ABST (p=0,212).

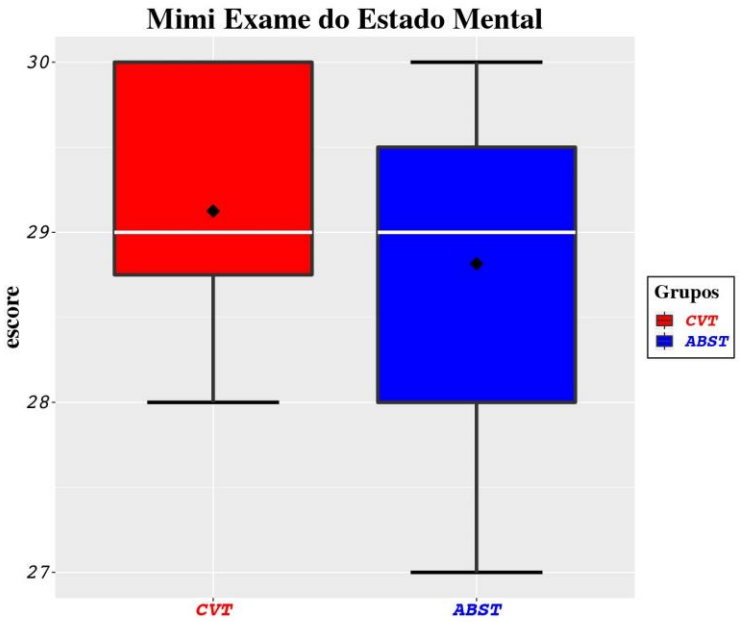

Gráfico 9 Diagrama de caixas dos escores do teste do Mini Exame do Estado Mental nos grupos CVT (em vermelho) e ABST (em azul). Não foi observada diferença entre as medianas dos escores dos grupos CVT (29 pontos) e ABST (29 pontos), com p=0,212. (♦ representa os pontos das médias dos grupos).

4.2.2.2 QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA ESTIMADO

No grupo CVT, as médias dos escores foram de 8,3 ± 2,5 pontos para o subteste de vocabulário e de 14,12 ± 1,7 pontos para o subteste de raciocínio matricial. A mediana do QI estimado desse grupo foi de 23 pontos, com extremos de 16 e 27 pontos (Gráfico 10).

No grupo ABST, as médias dos escores foram de 7,7 ± 2,0 pontos para o subteste de vocabulário e de 12,59 ± 2,3 pontos para o subteste de raciocínio

matricial. A mediana do QI estimado desse grupo foi de 21 pontos, com extremos de 12 e 26 pontos (Gráfico 10). Um voluntário (aproximadamente 3,7% do grupo) apresentou escores do subteste de vocabulário (dois pontos) e do QI estimado (12 pontos) estatisticamente estranhos à amostra.

Foi observada diferença entre as médias dos escores do subteste de raciocínio matricial (p=0,010) dos grupos CVT e ABST, sendo que a do CVT foi superior que a do ABST (p=0,005). Também foi observada diferença entre as medianas do QI estimado (p=0,035) dos grupos, sendo que a do CVT foi superior que a do ABST (p=0,010).

Não foi observada diferença entre as médias do subteste de vocabulário dos grupos CVT e ABST.

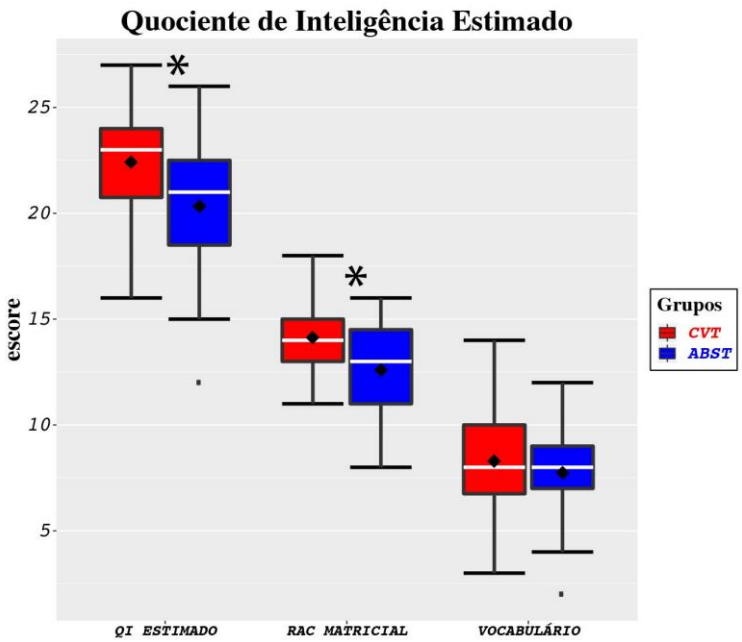

Gráfico 10 Diagramas de caixas dos escores dos QI estimado e dos subtestes de raciocínio matricial (RAC MATRICIAL) e de vocabulário nos grupos CVT (em vermelho) e ABST (em azul). Foram observadas diferenças (*) entre os grupos quanto às medianas dos escores do QI estimado (p=0,035) e às médias dos escores do subteste de raciocínio matricial (p=0,010). (♦ representa os pontos das médias dos grupos).

4.2.3 ESTUDOS RELACIONADOS AO EXAME DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Nas subseções seguintes, foram apresentados os dados do teste do estado subjetivo pela escala VAMS, bem como os resultados dos estudos estruturais e funcionais por imagens de RM.

4.2.3.1 TESTE DO ESTADO SUBJETIVO PELA ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE HUMOR

No grupo CVT, os escores dos fatores sedação (Sed), ansiedade (Ans), desconforto (Desc) e comprometimento cognitivo (Comp) foram os seguintes (Gráfico 11):

a) fator sedação: as medianas do escore foram 32,74 pontos (com extremos de 24,05 e 38,64 pontos) antes da realização do exame de RM (PRÉ), e 34,24 pontos (com extremos de 28,98 e 37,38 pontos) após a realização do exame de RM (PÓS).
b) fator ansiedade: as medianas dos escores foram 13,37 pontos (com extremos de 8,54 e 15,91 pontos) na fase PRÉ, e 14,59 pontos (com extremos de 10,24 e 19,66 pontos) na fase PÓS. Na fase PÓS, três voluntários (12,5% do grupo) apresentaram escores (10,24; 12,35 e 19,66 pontos) estatisticamente estranhos à amostra.
c) fator desconforto: as medianas dos escores foram 7,67 pontos (com extremos de 6,78 e 13,55 pontos) na fase PRÉ, e 7,48 pontos (com extremos de 3,92 e 14,92 pontos) na fase PÓS. Na fase PRÉ, dois voluntários (aproximadamente 8,3% do grupo) apresentaram escores (12,51 e 13,55 pontos) estatisticamente estranhos à amostra. Na fase PÓS, três voluntários (12,5% do grupo) apresentaram escores (3,92, 13,85 e 14,92 pontos) estatisticamente estranhos à amostra.
d) fator comprometimento cognitivo: as medianas dos escores foram 2,72 pontos (com extremos de zero e 8,42 pontos) na fase PRÉ, e 1,33 pontos (com extremos de zero e 7,41 pontos) na fase PÓS.

No grupo ABST, os escores dos fatores estresse, ansiedade, desconforto e comprometimento cognitivo foram os seguintes:

a) fator sedação: as medianas dos escores foram 31,55 pontos (com extremos de 24,09 e 36,40 pontos) na fase PRÉ, e 32,99 pontos (com extremos de 22,53 e 36,68 pontos) na fase PÓS.
b) fator ansiedade: as medianas dos escores foram: 13,09 pontos (com extremos de 5,73 e 16,75 pontos) na fase PRÉ, e 14,31 pontos (com extremos de 6,74 e 17,26 pontos) na fase PÓS. Na fase PRÉ, um voluntário (aproximadamente 3,7% do grupo) apresentou escore (5,73 pontos) estatisticamente estranho à amostra. Na fase PÓS, dois voluntários (aproximadamente 7,4% do grupo) apresentaram escores (6,74 e 10,41 pontos) estatisticamente estranhos à amostra.
c) fator desconforto: as medianas dos escores foram 8,09 pontos (com extremos de 6,08 e 13,11 pontos) na fase PRÉ, e 8,08 pontos (com extremos de 6,65 e 13,61 pontos) na fase PÓS. Na fase PRÉ, um voluntário (aproximadamente 3,7% do grupo) apresentou escore (13,11 pontos) estatisticamente estranho à amostra.
d) fator comprometimento cognitivo: as medianas dos escores foram 2,31 pontos (com extremos de zero e 8,62 pontos) na fase PRÉ, e 1,33 pontos (com extremos de zero e 10,16 pontos) na fase PÓS.

Na comparação entre os grupos CVT e ABST, não foram observadas, tanto na fase PRÉ quanto na PÓS, diferenças quanto às medidas de tendência central dos escores nos quatro fatores. Nas alíneas seguintes, foram expressas as comparações realizadas e os respectivos valores da probabilidade de significância:

a) entre médias dos escores do fator sedação na fase PRÉ (p=0,142), e entre medianas dos escores desse mesmo fator na fase PÓS (p=0,056);
b) entre medianas dos escores do fator ansiedade nas fases PRÉ (p=0,844) e PÓS (p=0,196);
c) entre medianas dos escores do fator desconforto nas fases PRÉ (p=0,875) e PÓS (p=0,533);

d) entre médias dos escores do fator comprometimento cognitivo na fase PRÉ (p=0,835), e entre medianas dos escores desse mesmo fator na fase PÓS (p=0,345).

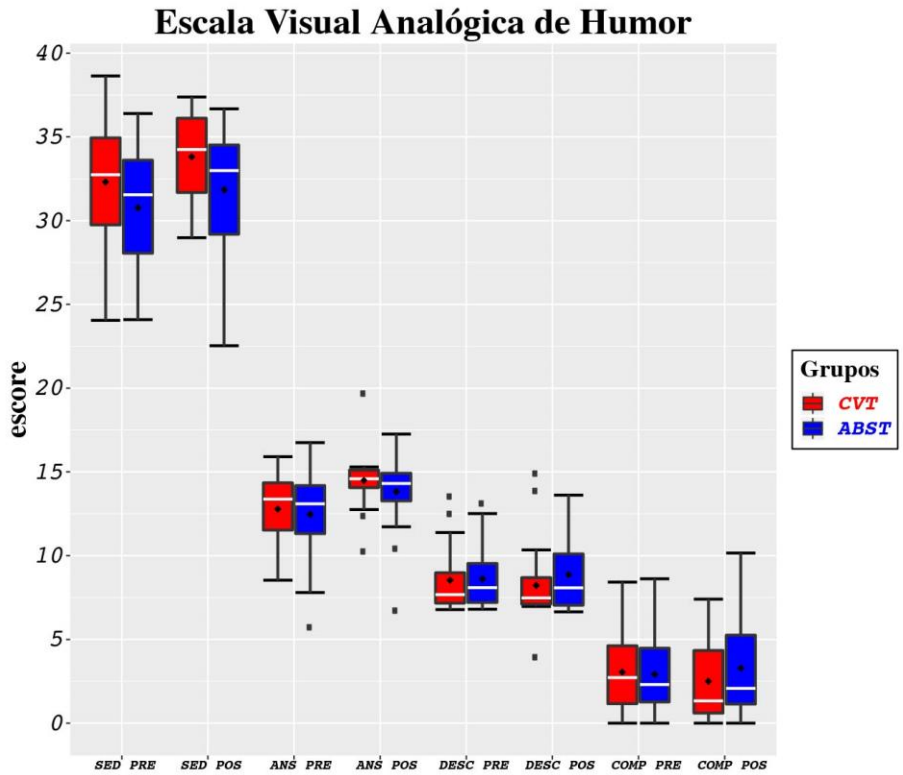

Gráfico 11 Diagramas de caixa dos escores dos fatores sedação (SED), ansiedade (ANS), desconforto (DESC) e comprometimento cognitivo (COMP) do teste VAMS antes (PRÉ) e depois (PÓS) do exame de RM nos grupos CVT (em vermelho) e ABST(em azul). Na comparação entre os grupos, não foram observadas, tanto na fase PRÉ quanto na PÓS, diferenças quanto às medidas de tendência central dos escores nos quatro fatores. (♦ representa os pontos das médias dos grupos).

Na comparação pareada dos escores entre as fases PRÉ e PÓS, foram observadas, tanto no grupo CVT quanto no ABST diferenças nos fatores sedação e ansiedade. Nas alíneas seguintes, foram expressas as comparações realizadas e os respectivos valores da probabilidade de significância:

a) entre médias dos escores do fator sedação no grupo CVT (p=0,020) (a da fase PRÉ foi inferior que a da fase PÓS (p=0,010)), e entre medianas dos escores desse mesmo fator no grupo ABST; (p=0,045) (a da fase PRÉ foi inferior que da fase PÓS (p=0,022));

b) entre medianas dos escores do fator ansiedade no grupo CVT (p=0,016) (a da fase PRÉ foi inferior que da fase PÓS (p=0,008)) e no grupo ABST (p=0,042) (a da fase PRÉ foi inferior que a da fase PÓS (p=0,021);
c) entre medianas dos escores do fator desconforto no grupo CVT (p=0,533) e no grupo ABST (p=0,319).
d) entre medianas dos escores do fator comprometimento cognitivo no grupo CVT (p=0,186) e no grupo ABST(p=0,819).

Na comparação, entre os grupos CVT e ABST, das medianas dos valores absolutos da subtração dos escores pareados nas fases PRÉ e PÓS, não foram observadas diferenças nos quatro fatores: fator sedação (p=0,471), fator ansiedade (p=0,491), fator desconforto (p=0,651) e fator comprometimento cognitivo (p=0,967).

4.2.3.2 ESTUDOS POR EXAME DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Nas subseções a seguir, foram apresentados os resultados dos estudos estruturais e funcionais encefálicos por exame de imagem por ressonância magnética.

4.2.3.2.1 Estudo estrutural encefálico pela técnica Fluid Attenuation Inversion Recovery: avaliação de alterações da substância branca

Não foram observadas alterações compatíveis com infartos encefálicos, lesões desmielinizantes ou lesões neoplásicas nos exames dos voluntários incluídos no estudo.

No grupo CVT, quanto à localização na substância branca periventricular, 22 voluntários (aproximadamente 91,67% do grupo) apresentaram alterações de escores zero ou um, dois voluntários (aproximadamente 8,33% do grupo) com alterações de escore dois, nenhum voluntário com alterações de escore três. Quanto à localização na substância branca profunda, 23 voluntários

(aproximadamente 95,83% do grupo) apresentaram alterações de escores zero ou um, um voluntário (aproximadamente 4,17% do grupo) com alterações de escore dois, nenhum voluntário com alterações com escore três.

No grupo ABST, quanto à localização na substância branca periventricular, 19 voluntários (aproximadamente 70,37% do grupo) apresentaram alterações de escores zero ou um, sete voluntários (aproximadamente 25,93% do grupo) com alterações de escore dois, um voluntário com alterações de escore três (aproximadamente 3,70%). Quanto à localização na substância branca profunda, 23 voluntários (aproximadamente 85,19% do grupo) apresentaram alterações de escores zero ou um, quatro voluntário (aproximadamente 14,81% do grupo) com alterações com escore dois, nenhum voluntário com alterações com escore três.

Na análise de comparação entre os grupos CVT e ABST sem correção para múltiplas comparações e mantendo o ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico, foram observadas:

a) diferença entre os grupos quanto aos escores de alterações com hipersinal no FLAIR no compartimento periventricular (p=0,028), sendo que a ocorrência de alterações com escore dois foi maior no grupo ABST (p=0,049);
b) diferença entre os grupos quanto aos escores de alterações com hipersinal no FLAIR no compartimento profundo (p=0,012), sendo que a ocorrência de alterações com escore dois foi maior no grupo ABST (p=0,026).

Os resultados foram expressos na Tabela 5:

Tabela 5 Alterações na substância branca cerebral avaliadas pela metodologia de Fazekas nos grupos CVT e ABST

Escore	CVT (n° absoluto)	ABST (n° absoluto)	CVT (%)	ABST (%)	p	p#	p##
substância branca periventricular							
0 ou 1	22	19	91,67	70,37	0,085	**0,028***	0,179
2	2	7	8,33	25,93	**0,049***		
3	0	1	0,00	3,70	0,993		
substância branca profunda							
0 ou 1	23	23	95,83	85,19	0,094	**0,012***	0,173
2	1	4	4,17	14,81	**0,026***		
3	0	0	0,00	0,00	x		

Fonte: presente estudo

CVT=grupo dos consumidores de vinho tinto; ABST=grupo dos abstêmios; x=não se aplica

p=probabilidade de significância da cateogoria da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico

p#=probabilidade de significância da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico

p##=probabilidade de significância da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico e com correção para múltiplas comparações

Entretanto, quando feita a comparação entre os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico, e com correção para múltiplas comparações, não foram observadas diferenças quanto aos escores de alterações com hipersinal no FLAIR nos compartimentos periventricular (p=0,179) e profundo (p=0,173) da substância branca cerebral.

No grupo CVT, não foi observada influência da quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de cinco anos com a distribuição dos voluntários desse grupo pelas categorias de Fazekas para carga de alterações com hipersinal no FLAIR nos compartimentos periventricular e profundo a substância branca cerebral, em análises sem e com correção para múltiplas comparações. Os resultados foram expressos na Tabela 6.

Tabela 6 Influência da quantidade diária equivalente total de etanol na distribuição dos voluntários do grupo CVT pelas categorias de Fazekas para carga de alterações nos compartimentos periventricular e profundo da substância branca

Compartimento da substância branca	grupo	KW_{cs}	p	p&
periventricular *(escore de Fazekas)*	**CVT**	0,79	0,374	0,799
profunda *(escore de Fazekas)*	**CVT**	0,005	0,942	0,986

Fonte: presente estudo

CVT=grupo dos consumidores de vinho tinto

KWcs=chi-quadrado de Kruskal-Wallis

p=probabilidade de significância do teste chi-quadrado de Kruskal-Wallis

p&=probabilidade de significância dp teste chi-quadrado de Kruskal-Wallis com correção para múltiplas comparações

4.2.3.2.2 Estudo estrutural encefálico pela técnica gradiente eco com ponderação T1: avaliação do grau de atrofia cerebral global

A distribuição dos escores dos voluntários dos grupos CVT e ABST quanto ao grau de atrofia cerebral global foi expressa no Gráfico 12. A mediana dos escores no grupo CVT foi de 8,5 pontos (com extremos de zero e 17 pontos), e no grupo ABST, foi de cinco pontos (com extremos de um e 15 pontos).

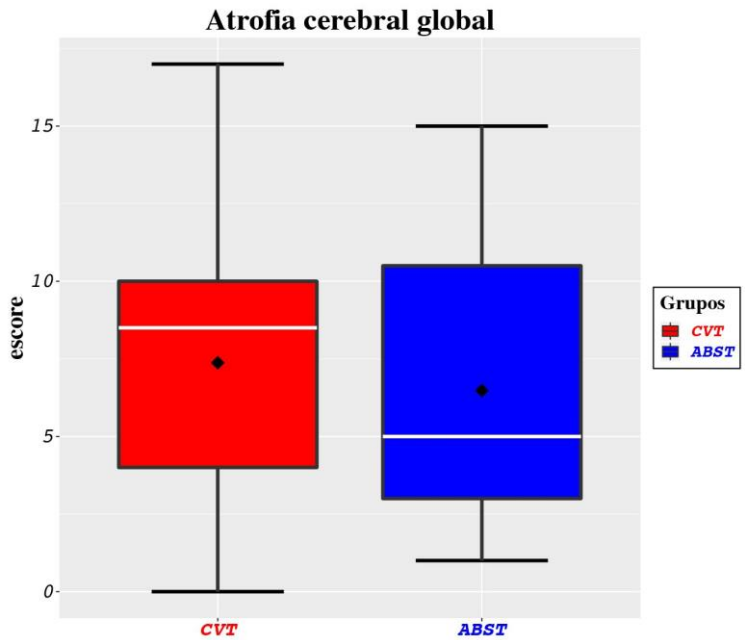

Gráfico 12 Diagrama de caixas dos escores da avaliação do grau de atrofia cerebral global nos grupos CVT (em vermelho) e ABST (em azul). Não foi observada diferença entre as medianas dos grupos CVT (8,5 pontos) e ABST (5 pontos), com p=0,538. (♦ representa os pontos das médias dos grupos).

Na comparação entre os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico, não foi observada diferença quanto ao escore de atrofia cerebral global, em análises sem e com correção para múltiplas comparações. Os resultados foram expostos na Tabela 7.

Tabela 7 Grau de atrofia cerebral global avaliado pela metodologia de Pasquier nos grupos CVT e ABST

	Escore de atrofia cerebral global					
grupo	**média**	**DP**	**mediana**	**extremos**	**p#**	**p##**
CVT	7,37	4,56	8,50	0 - 17	0,656	0,836
ABST	6,48	4,24	5,00	1 - 15		

Fonte: presente estudo
CVT=grupo dos consumidores de vinho tinto; ABST=grupo dos abstêmios
p#=probabilidade de significância da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico
p##=probabilidade de significância da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico e após correção para múltiplas comparações

No grupo CVT, não foi observada correlação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de cinco anos com o grau de atrofia cerebral global, em análises sem (p=0,797) e com (p=0,899) correção para múltiplas comparações. Os resultados foram expressos na Tabela 8.

Tabela 8 Correlação da quantidade diária equivalente total de etanol com o escore de atrofia cerebral global de Pasquier no grupo CVT

Atrofia cerebral global	grupo	R_s	p	p&
escore de Pasquier	**CVT**	0,05	0,797	0,899

Fonte: presente estudo
CVT=grupo dos consumidores de vinho tinto
r_s=correlação de postos de Sperman
p=probabilidade de significância da correlação
p&=probabilidade de significância da correlação com correção para múltiplas comparações

4.2.3.2.3 Estudo de ressonância magnética funcional durante as tarefas dos paradigmas cognitivos

Nas subseções a seguir, foram apresentados os resultados das análises das imagens e das respostas comportamentais dos estudos de RMf-BOLD durante as tarefas dos paradigmas cognitivos Stroop e 2-*back*.

4.2.3.2.3.1 **Estudo de ressonância magnética funcional: paradigma Stroop**

A partir do processamento das imagens do estudo RMf-BOLD, foram gerados mapas estatísticos (com inferência baseada em *clusters*) da média de grupo do sinal BOLD. Esses mapas foram registrados no encéfalo padrão MNI 152, mostrando o local e a significância estatística (expressa em escala de cor) dos *clusters* sobreviventes ao limiar de 2,3 de escore Z para o contraste condição incongruente maior que a congruente durante a tarefa do paradigma cognitivo Stroop.

O mapa estatístico da média do grupo CVT foi mostrado na Figura 5. O maior *cluster* era composto por 62730 *voxels,* sendo que os *voxels* com os mais altos valores do escore Z dentro desse *cluster* localizavam-se na porção cortical das seguintes regiões (Tabela 9): giro frontal médio esquerdo, lóbulos parietais superiores, porção lateral do lobo occipital esquerdo e divisão anterior do giro supramarginal esquerdo.

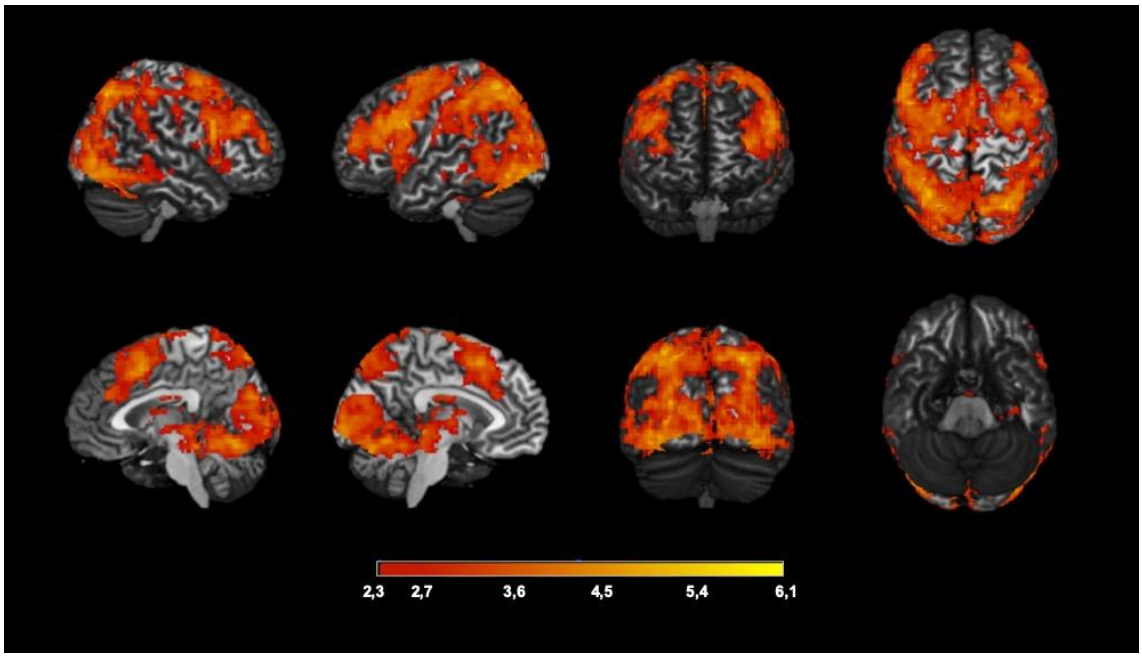

Figura 5 Mapa estatístico registrado no encéfalo padrão MNI 152 da média do grupo CVT para o paradigma Stroop (contraste: incongruente maior que congruente). Os *clusters* com altos valores de níveis de significância encontram-se localizados nos giros frontais médios (de forma mais extensa à esquerda), giros frontais inferiores, porção dorsal da divisão anterior dos giros do cíngulo (de forma mais extensa à direita), lóbulos parietais superiores e inferiores (de forma mais extensa à esquerda), nos lobos occipitais e nos hemisférios cerebelares. (Z>2,3 representado em escala de cor do vermelho ao amarelo; p<0,05).

Tabela 9 Localização no encéfalo padrão dos *voxels* com os seis mais altos valores de escore Z pertencentes ao maior *cluster* do mapa estatístico da média do grupo CVT para o paradigma Stroop (contraste: incongruente maior que congruente)

localização	escore Z	Coordenadas no MNI 152			tamanho do *cluster*
		x	y	z	*nº de voxels*
giro frontal médio esquerdo	5,53	-48	12	32	67730
lóbulo parietal superior direito	5,36	28	-74	56	
lóbulo pareital superior esquerdo	5,12	-34	-64	62	
lóbulo pareital superior esquerdo	5,09	-26	-74	58	
lobo occipital esquerdo	5,07	-32	-88	4	
giro supramarginal esquerdo	5,00	-48	-36	44	

Fonte: presente estudo

Para o grupo CVT, foi avaliada a existência de correlação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de 5 anos e a média de grupo do sinal BOLD na tarefa cognitiva do Stroop (contraste: condição incongruente maior que a congruente) e não foram encontrados clusters sobreviventes ao limiar estatístico de 2,3 do escore Z mostrando correlação entre essas variáveis.

O mapa estatístico da média do grupo ABST foi mostrado na Figura 6. O maior *cluster* era composto por 56555 *voxels,* sendo que os *voxels* com os mais altos valores de escore Z dentro desse *cluster* localizavam-se na porção cortical das seguintes regiões (Tabela 10): porção dorsal da divisão anterior do giro do cíngulo esquerdo, lóbulo parietal superior esquerdo, lóbulo parietal inferior esquerdo e giro fusiforme esquerdo.

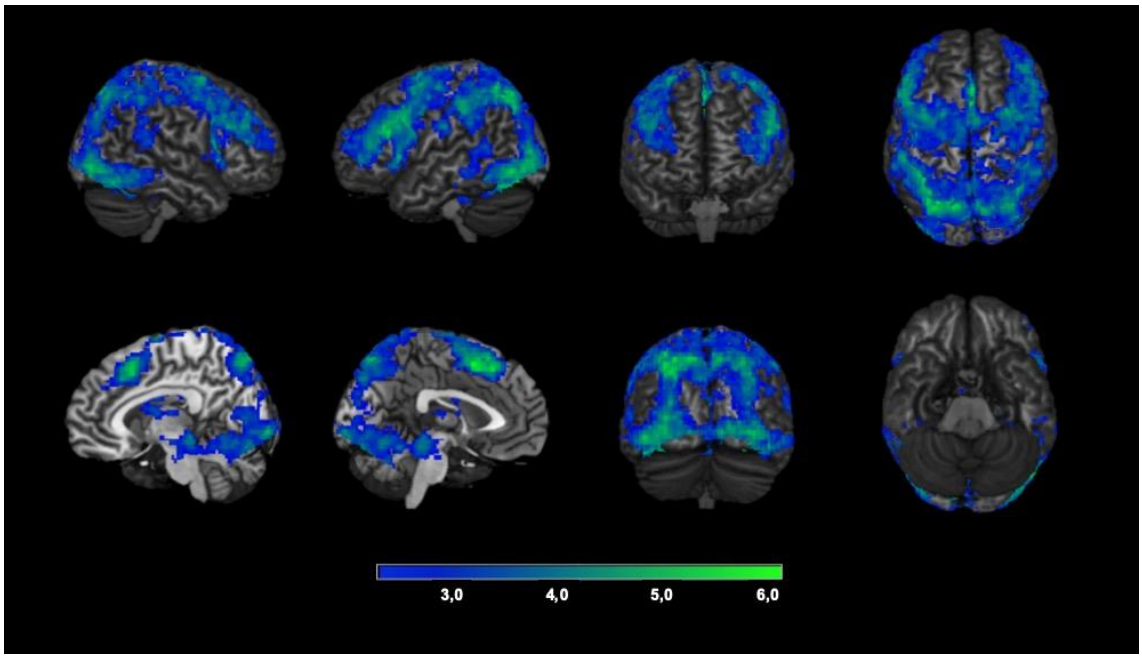

Figura 6 Mapa estatístico registrado no encéfalo padrão MNI 152 da média do grupo ABST para o paradigma Stroop (contraste: incongruente maior que congruente). Os *clusters* com altos valores de níveis de significância encontram-se localizados nos giros frontais médios (de forma mais extensa à esquerda), giros frontais inferiores, porção dorsal da divisão anterior dos giros do cíngulo, lóbulos parietais superiores e inferiores (de forma mais extensa à esquerda), nos lobos occipitais e nos hemisférios cerebelares. ($Z>2,3$ representando em escala de cor do azul ao verde; $p<0,05$).

Tabela 10 Localização no encéfalo padrão dos *voxels* com os seis mais altos valores de escore Z pertencentes ao maior *cluster* do mapa estatístico da média do grupo ABST para o paradigma Stroop (contraste: incongruente maior que congruente)

localização	escore Z	Coordenadas no MNI 152			tamanho do *cluster*
		x	y	z	*nº de voxels*
giro do cíngulo esquerdo	6,14	-2	10	52	56555
giro do cíngulo esquerdo	6,02	0	24	46	
lóbulo parietal superior esquerdo	5,87	-40	-50	48	
lóbulo parietal superior esquerdo	5,87	-14	-72	54	
lóbulo parietal inferior esquerdo	5,76	-28	-74	46	
giro fusiforme esquerdo	5,74	-38	-50	-22	

Fonte: presente estudo

Foram também gerados mapas estatísticos (com inferência baseada em *clusters*) da diferença entre as médias do sinal BOLD dos grupos CVT e ABST para as tarefas cognitivas do paradigma Stroop (contraste: condição incongruente maior que congruente) e não foram encontrados *clusters* sobreviventes ao limiar estatístico de 2,3 do escore Z, com e sem ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico.

Quanto às respostas comportamentais na tarefa cognitiva do paradigma Stroop, foram avaliadas, para as condições congruente, incongruente e neutra, as seguintes variáveis: I) número absoluto de resposta certa, II) acurácia de resposta ativa, III) tempo médio de reação do acerto e IV) número absoluto de omissão.

Na comparação entre os grupos CVT e AST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico, não foram observadas diferenças quanto acerto, acurácia de resposta ativa, tempo médio de acerto e omissão para as três condições (incongruente, congruente e neutro), em análises sem e com correção para múltiplas comparações. Os resultados foram expressos na Tabela 11:

Tabela 11 Variáveis relacionadas às respostas comportamentais durante as condições incongruente (A), congruente (B) e neutra (C) da tarefa do paradigma cognitivo Stroop nos grupos CVT e ABST

A				INCONGRUENTE			
Resposta comportamental	**grupo**	**média**	**DP**	**mediana**	**extremos**	**p#**	**p##**
acerto *(número absoluto)*	**CVT**	53,54	6,13	55,50	39,00 - 60,00	0,551	0,826
	ABST	52,44	10,12	55,00	21,00 - 60,00		
acurácia de resposta ativa *(%)*	**CVT**	92,84	7,41	95,91	70,91 - 100,00	0,635	0,835
	ABST	90,62	16,10	94,83	35,00 - 100,00		
tempo médio - acerto *(ms)*	**CVT**	867,81	165,18	861,94	624,15 - 1354,30	0,887	0,915
	ABST	879,96	129,20	863,44	634,90 - 1111,15		
omissão *(número absoluto)*	**CVT**	2,46	3,02	1,50	0,00 - 13,00	0,340	0,675
	ABST	2,56	2,84	1,00	0,00 - 8,00		

B				CONGRUENTE			
Resposta comportamental		**média**	**DP**	**mediana**	**extremos**	**p#**	**p##**
acerto *(número absoluto)*	**CVT**	58,12	1,65	59,00	54,00 - 60,00	0,404	0,675
	ABST	57,81	1,94	58,00	52,00 - 60,00		
acurácia de resposta ativa *(%)*	**CVT**	97,82	1,89	98,33	93,33 - 100,00	0,575	0,826
	ABST	97,21	3,02	98,33	95,80 - 100,00		
tempo médio - acerto *(ms)*	**CVT**	725,29	102,42	699,83	583,13 - 973,35	0,153	0,503
	ABST	740,88	78,54	734,90	569,85 - 867,67		
omissão *(número absoluto)*	**CVT**	0,58	1,14	0,00	0,00 - 5,00	0,861	0,904
	ABST	0,52	1,19	0,00	0,00 - 4,00		

C				NEUTRO			
Resposta comportamental		**média**	**DP**	**mediana**	**extremos**	**p#**	**p##**
acerto *(número absoluto)*	**CVT**	58,54	1,56	59,00	55,00 - 60,00	0,819	0,891
	ABST	58,18	2,24	59,00	50,00 - 60,00		
acurácia de resposta ativa *(%)*	**CVT**	98,18	1,92	98,33	93,22 - 100,00	0,663	0,835
	ABST	97,95	2,43	98,33	91,52 - 100,00		
tempo médio - acerto *(ms)*	**CVT**	748,23	107,87	742,02	577,95 - 1045,38	0,115	0,404
	ABST	786,02	88,84	778,21	634,93 - 978,27		
omissão *(número absoluto)*	**CVT**	0,37	0,87	0,00	0,00 - 4,00	0,623	0,836
	ABST	0,59	1,93	0,00	0,00 - 10,00		

Fonte: presente estudo

CVT=grupo dos consumidores de vinho tinto; ABST=grupo dos abstêmios; DP=desvio padrão

p#=probabilidade de significância da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de

p##=probabilidade de significância da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico e com correção para múltiplas comparações

Para o grupo CVT, não foram encontradas correlações entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de 5 anos e acerto, acurácia de resposta ativa, tempo médio de acerto e omissão para as três condições (incongruente, congruente e neutro), em análises sem e com correção para múltiplas comparações. Os resultados foram expressos na Tabela 12:

Tabela 12 Correlação da quantidade diária equivalente total de etanol e variáveis relacionadas às respostas comportamentais nas condições incongruente (A), congruente (B) e neutra (C) da tarefa do paradigma cognitivo Stroop no grupo CVT

A		INCONGRUENTE		
Resposta comportamental	**grupo**	**r_s**	**p**	**$p^{\&}$**
acerto *(número absoluto)*	**CVT**	-0,15	0,483	0,815
acurácia de resposta ativa *(%)*	**CVT**	-0,08	0,698	0,815
tempo médio - acerto *(ms)*	**CVT**	-0,21	0,327	0,799
omissão *(número absoluto)*	**CVT**	0,10	0,643	0,815

B		CONGRUENTE		
Resposta comportamental		**r_s**	**p**	**$p^{\&}$**
acerto *(número absoluto)*	**CVT**	-0,29	0,175	0,718
acurácia de resposta ativa *(%)*	**CVT**	-0,19	0,367	0,799
tempo médio - acerto *(ms)*	**CVT**	-0,23	0,287	0,799
omissão *(número absoluto)*	**CVT**	0,12	0,574	0,815

C		NEUTRO		
Resposta comportamental		**r_s**	**p**	**$p^{\&}$**
acerto *(número absoluto)*	**CVT**	-0,37	0,075	0,465
acurácia de resposta ativa *(%)*	**CVT**	-0,32	0,129	0,615
tempo médio - acerto *(ms)*	**CVT**	-0,23	0,282	0,799
omissão *(número absoluto)*	**CVT**	0,35	0,090	0,466

Fonte: presente estudo

CVT=grupo dos consumidores de vinho tinto

rs=correlação de postos de Sperman

p=probabilidade de significância da correlação

$p^{\&}$=probabilidade de significância da correlação com correção para múltiplas comparações

4.2.3.2.3.2 **Estudo de ressonância magnética funcional: paradigma 2-*back***

De forma semelhante, foram gerados mapas estatísticos (com inferência baseada em clusters) da média de grupo do sinal BOLD, sendo que o local e a significância estatística (expressa em escala de cor do vermelho ao amarelo) dos clusters sobreviventes ao limiar de 2,3 de escore Z para o contraste condição ativa (“LEMBRE”) maior que a condição neutra (“ACHE O X”) durante a tarefa do paradigma cognitivo 2-*back* foram registrados no encéfalo padrão MNI 152.

O mapa estatístico da média do grupo CVT foi mostrado na Figura 7. Os maiores clusters eram compostos por 9052, 5233, 898 e 615 *voxels*, sendo que os *voxels* com os mais altos valores de escore Z pertencentes a esses maiores clusters localizavam-se na porção cortical das seguintes regiões (Tabela 13): giros pós-centrais, porção mesial do giro frontal superior esquerdo, giro orbital medial esquerdo, cabeça dos núcleos caudados, putame direito e região subcalosal esquerda.

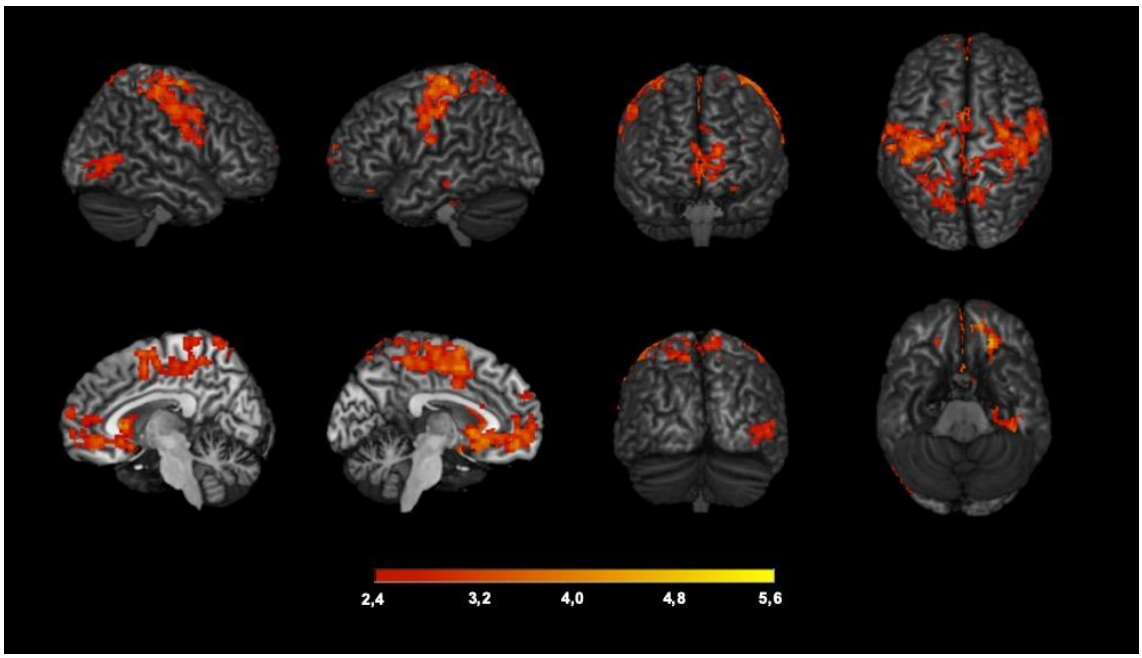

Figura 7 Mapa estatístico registrado no encéfalo padrão MNI 152 da média do grupo CVT para o paradigma 2-*back* (contraste: ativa maior que neutra). Os *clusters* com altos valores de níveis de significância encontram-se localizados nos giros pós-centrais, porção mesial dos giros frontais superiores (de forma mais extensa à esquerda), porção dorsal da divisão anterior dos giros do cíngulo, polo do lobo frontal esquerdo, giros orbitais mediais (de forma mais extensa à esquerda), pré-cúneo esquerdo, giro fusiforme esquerdo, região subcalosal esquerda, cabeça dos núcleos caudados e putame direito, ($Z>2,3$ representado em escala de cor do vermelho ao amarelo; $p<0,05$).

Tabela 13 Localização no encéfalo padrão dos *voxels* com os seis mais altos valores de escore Z pertencentes a cada um dos maiores *clusters* do mapa estatístico da média do grupo CVT para o paradigma 2-*back* (contraste: ativa maior que neutra)

Localização	escore Z	Coordenadas no MNI 152			tamanho do *cluster*
		x	y	z	(n° de voxels)
giro pós-central esquerdo	4,37	-62	-22	48	9052
giro pós-central esquerdo	4,25	-42	-26	68	
giro pós-central direito	4,16	32	-36	54	
giro frontal superior esquerdo	4,10	0	6	52	
giro frontal superior esquerdo	4,04	-4	2	52	
giro pós-central direito	4,03	42	-30	56	
giro orbital medial esquerdo	4,73	-22	36	-16	5233
núcleo caudado direito	4,55	20	22	4	
núcleo caudado esquerdo	4,50	-14	22	-2	
putame direito	4,26	22	14	-8	
giro orbital medial esquerdo	4,22	-12	48	-14	
região subcalosal esquerda	4,16	-2	12	0	
lobo occipital direito	3,50	38	-70	4	898
giro fusiforme direito	3,49	32	-66	-4	
lobo occipital direito	3,44	46	-64	0	
lobo occipital direito	3,24	40	-76	2	
lobo occipital direito	3,23	44	-68	6	
lobo occipital direito	3,17	50	-62	6	
giro fusiforme esquerdo	4,05	-38	-28	-18	615
giro fusiforme esquerdo	3,41	-42	-20	-18	
giro fusiforme esquerdo	3,36	-44	-46	-24	
giro temporal médio esquerdo	3,19	-48	-22	-8	
giro para-hipocampal esquerdo	3,15	-24	-20	-28	
giro fusiforme esquerdo	3,02	-38	-36	-26	

Fonte: presente estudo

Para o grupo CVT, foi avaliada também a correlação da quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de 5 anos com a média de grupo do sinal BOLD na tarefa cognitiva do 2-*back* (contraste: condição ativa maior que a neutra) e não foram encontrados *clusters* sobreviventes ao limiar estatístico de 2,3 do escore Z que mostravam correlação estatisticamente significativa entre essas variáveis.

O mapa estatístico da média do grupo ABST foi mostrado na Figura 8. Os maiores *clusters* eram compostos por 19803, 4948, 4711 e 2197 *voxels*, sendo que os *voxels* com os mais altos escore Z dentro de cada um desses maiores *clusters* localizavam-se na porção cortical das seguintes regiões (Tabela 14): giros pós-centrais, porção mesial do giro frontal superior direito, pré-cúneo esquerdo, cúneos, porção lateral dos lobos occipitais, giro lingual esquerdo, giro para-hipocampal direito, cabeça do núcleo caudado direito, putames, tálamos e região subcalosal esquerda.

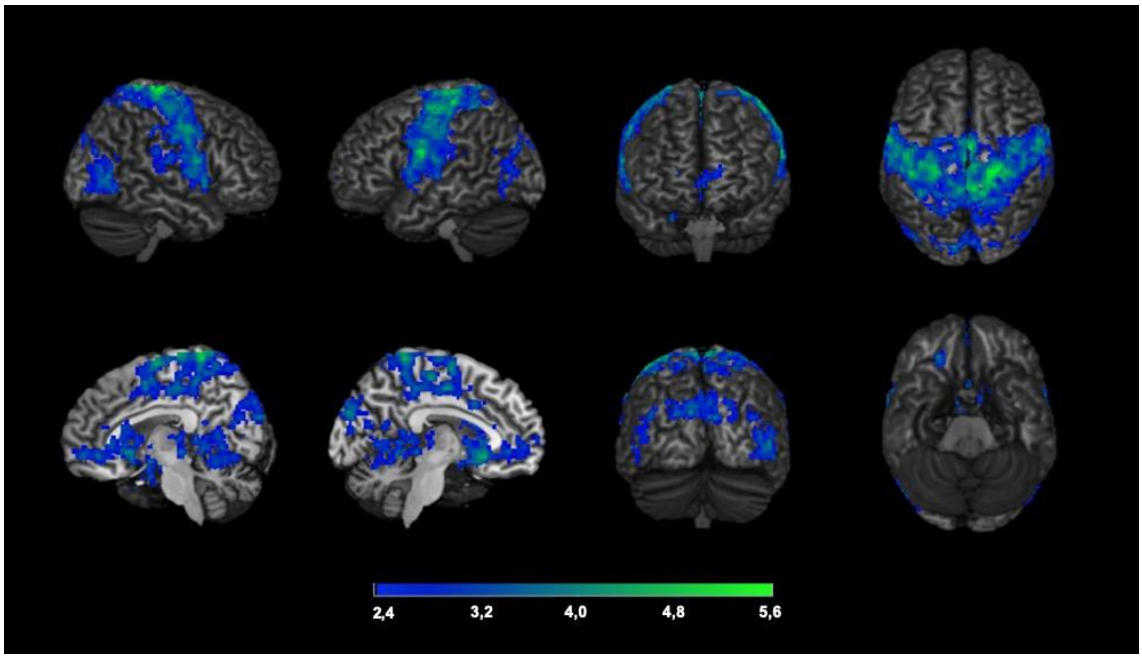

Figura 8 Mapa estatístico registrado no encéfalo padrão MNI 152 da média do grupo ABST para o paradigma 2-*back* (contraste: ativa maior que neutra). Os *clusters* com altos valores de nível de significância encontram-se localizados nos giros pós-centrais, porção mesial dos giros frontais superiores (de forma mais extensa à direita), pré-cúneo esquerdo, cúneos, porção lateral dos lobos occipitais, giro lingual esquerdo, giro para-hipocampal direito, cabeça do núcleo caudado direito, putames, tálamos e região subcalosal esquerda (Z>2,3 representando em escala de cor do verde ao azul; p<0,05).

Tabela 14 Localização no encéfalo padrão dos voxels com escore Z máximo pertencentes aos maiores clusters do mapa estatístico da média do grupo ABST para o paradigma 2-*back* (contraste: ativa maior que neutra)

localização	escore máximo	Coordenadas no MNI 152			tamanho do *cluster*
		x	y	z	(*n º de voxels*)
giro pós-central direito	5,69	20	-30	76	19803
giro pós-central direito	5,37	26	-28	74	
giro pós-central esquerdo	5,17	-64	-4	24	
giro frontal superior direito	5,17	2	-10	68	
giro pós-central direito	5,13	6	-42	74	
giro pós-central esquerdo	5,02	-46	-30	64	
tálamo esquerdo	4,10	-2	-20	12	4948
giro lingual esquerdo	4,00	-14	-48	-8	
giro para-hipocampal direito	3,99	32	-36	-12	
lobo occipital direito	3,85	54	-68	4	
pré-cúneo esquerdo	3,84	-18	-62	14	
tálamo direito	3,81	4	-18	8	
núcleo caudado direito	4,72	14	18	-4	4711
putame direito	4,71	16	18	-8	
putame esquerdo	4,64	-20	16	-4	
região subcalosal esquerda	4,53	-14	18	-12	
região subcalosal esquerda	4,50	-8	20	-8	
putame direito	4,48	22	16	-10	
lobo occipital esquerdo	4,07	-22	-88	26	2197
lobo occipital esquerdo	4,06	-10	-90	28	
cúneo esquerdo	4,01	-6	-86	26	
cúneo direito	3,96	4	-86	40	
lobo occipital direito	3,74	18	-82	24	
lobo occipital direito	3,73	10	-90	24	

Fonte: presente estudo

Foram também gerados mapas estatísticos (com inferência baseada em *clusters*) da diferença entre as médias do sinal BOLD dos grupos CVT e ABST para as tarefas cognitivas do paradigma 2-*back* (contraste: condição ativa maior que neutra) e não foram encontrados *clusters* sobreviventes ao limiar estatístico de 2,3 do escore Z, mesmo após o ajuste para idade, anos de escolaridade, QI e escore socioeconômico.

Como respostas comportamentais, foram avaliadas, para as condições ativa (“LEMBRE”) e neutra (“ACHE O X”) as seguintes variáveis: I) número absoluto de acerto ativo; II) acurácia de resposta ativa; III) tempo médio de reação de acerto ativo, IV) número absoluto de acerto passivo; V) acurácia de resposta passiva; VI) número absoluto de omissão.

Na comparação da performance comportamental na condição ativa – “LEMBRE” entre os grupos CVT e ABST em análise sem correção para múltiplas comparações e mantendo o ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico, foram observadas:

a) diferença entre os grupos quanto ao acerto ativo (p=0,029), sendo que a ocorrência de acerto ativo foi maior no grupo CVT (p=0,044);
b) diferença entre os grupos quanto à acurácia de resposta passiva, sendo que os maiores valores de acurácia de resposta passiva foram maiores no grupo CVT (p=0,044);
c) diferença entre grupos quanto à omissão (p=0,029), sendo que a ocorrência de omissão foi menor no grupo CVT (p=0,044).

Entretanto, na comparação entre os grupos CVT e AST, com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico, e com correção para múltiplas comparações, não foram observadas diferenças quanto acerto ativo, acurácia de resposta ativa, tempo médio de acerto, acerto passivo, acurácia de resposta passiva e omissão para as duas condições (ativa – “LEMBRE” e neutra – “ACHE O X”).

Os resultados foram expressos na Tabela 15:

Tabela 15 Variáveis relacionadas às respostas comportamentais durante as condições ativa – "LEMBRE" (A) e neutra – "ACHE O X" (B) da tarefa do paradigma cognitivo 2-*back* nos grupos CVT e ABST

A				ATIVA - "LEMBRE"			
Resposta comportamental	**grupo**	**média**	**DP**	**mediana**	**extremos**	**p#**	**p##**
acerto ativo	**CVT**	9,50	0,88	10,00	7,00 - 10,00	**0,029***	0,179
(número absoluto)	**ABST**	8,96	1,58	10,00	5 - 10,00		
acurácia de resposta ativa	**CVT**	97,00	4,82	100,00	87,50 - 100,00	0,267	0,510
(%)	**ABST**	93,74	9,24	100,00	71,43 - 100,00		
tempo médio - acerto ativo	**CVT**	647,61	83,29	677,33	481,87 - 839,40	0,747	0,870
(ms)	**ABST**	703,20	106,16	685,70	480,50 - 933,40		
acerto passivo	**CVT**	39,71	0,46	40,00	39,00 - 40,00	0,267	0,510
(número absoluto)	**ABST**	39,44	0,80	40,00	38,00 - 40,00		
acurácia de resposta passiva	**CVT**	98,79	2,13	100,00	92,86 - 100,00	**0,029***	0,179
(%)	**ABST**	97,53	3,69	100,00	88,37 - 100,00		
omissão	**CVT**	0,50	0,88	0,00	0,00 - 3,00	**0,029***	0,179
(número absoluto)	**ABST**	1,04	1,58	0,00	0,00 - 5,00		

B				NEUTRA - "ACHE O X"			
Resposta comportamental		**média**	**DP**	**mediana**	**extremos**	**p#**	**p##**
acerto ativo	**CVT**	9,83	0,48	10,00	8,00 - 10,00	0,174	0,502
(número absoluto)	**ABST**	10,00	0,00	10,00	10,00 - 10,00		
acurácia de resposta ativa	**CVT**	99,62	1,85	100,00	90,91 - 100,00	0,064	0,27
(%)	**ABST**	96,80	7,45	100,00	66,67 - 100,00		
tempo médio - acerto ativo	**CVT**	525,41	124,75	504,85	387,50 - 946,25	0,236	0,510
(ms)	**ABST**	518,15	58,88	524,80	404,00 - 645,50		
acerto passivo	**CVT**	39,96	0,20	40,00	39,00 - 40,00	0,064	0,270
(número absoluto)	**ABST**	39,59	1,05	40,00	35,00 - 40,00		
acurácia de resposta passiva	**CVT**	99,60	1,15	100,00	95,24 - 100,00	0,175	0,490
(%)	**ABST**	100,00	0,00	100,00	100,00 - 100,00		
omissão	**CVT**	0,17	0,48	0,00	0,00 - 2,00	0,175	0,503
(número absoluto)	**ABST**	0,00	0,00	0,00	0,00 - 0,00		

Fonte: presente estudo

CVT=grupo dos consumidores de vinho tinto; ABST=grupo dos abstêmios; DP=desvio padrão

p#=probabilidade de significância da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de

p##=probabilidade de significância da variável diferenciar os grupos CVT e ABST com ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico e com correção para múltiplas comparações

Para o grupo CVT, na análise sem correção para múltiplas comparações, foram observadas:

a) correlação negativa entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de 5 anos e o tempo médio de acerto ativo (p=0,049);

b) correlação positiva entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de 5 anos e o número absoluto de acerto passivo (p=0,049).

Entretanto, após correção para múltiplas comparações, para o grupo CVT, não foram encontradas correlações entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumido no período de 5 anos e acerto ativo, acurácia de resposta

ativa, tempo médio de acerto, acerto passivo, acurácia de resposta passiva e omissão para as duas condições (ativa – “LEMBRE” e neutra – “ACHE O X”).

Os resultados foram expressos na Tabela 16:

Tabela 16 Correlação da quantidade diária equivalente total de etanol e variáveis relacionadas às respostas comportamentais nas condições ativa – “LEMBRE” (A), neutra – “ACHE O X” (B) da tarefa do paradigma cognitivo 2-*back* no grupo CVT

A		ATIVA - "LEMBRE"		
Resposta comportamental	**grupo**	**r_s**	**p**	**$p^{\&}$**
acerto ativo *(número absoluto)*	**CVT**	0,07	0,686	0,815
acurácia de resposta ativa *(%)*	**CVT**	0,36	0,085	0,466
tempo médio - acerto ativo *(ms)*	**CVT**	-0,41	**0,048***	0,432
acerto passivo *(número absoluto)*	**CVT**	0,40	**0,049***	0,432
acurácia de resposta passiva *(%)*	**CVT**	0,09	0,655	0,815
omissão *(número absoluto)*	**CVT**	-0,09	0,686	0,815

B		NEUTRA - "ACHE O X"		
Resposta comportamental		**r_s**	**p**	**$p^{\&}$**
acerto ativo *(número absoluto)*	**CVT**	0,14	0,524	0,815
acurácia de resposta ativa *(%)*	**CVT**	0,10	0,623	0,815
tempo médio - acerto ativo *(ms)*	**CVT**	-0,21	0,313	0,799
acerto passivo *(número absoluto)*	**CVT**	0,10	0,623	0,815
acurácia de resposta passiva *(%)*	**CVT**	0,14	0,524	0,813
omissão *(número absoluto)*	**CVT**	-0,14	0,524	0,815

Fonte: presente estudo

CVT=grupo dos consumidores de vinho tinto

rs=correlação de postos de Sperman

p=probabilidade de significância da correlação

$p^{\&}$=probabilidade de significância da correlação com correção para múltiplas comparações

5 DISCUSSÃO

5.1 AMOSTRA

A população alvo desse estudo foi restrita a indivíduos do sexo masculino com idade entre 50 e 75 anos e que não apresentavam déficit cognitivo no momento que entraram na pesquisa. O motivo da escolha dessa faixa etária foi que se buscou avaliar indivíduos que, pela idade, teriam relativo maior risco de evoluir com distúrbios cognitivos (81). A amostra final foi de 51 indivíduos, sendo 24 do grupo CVT e 27 do grupo ABST. O principal motivo de exclusão foi por problemas de logística e localização de contato, responsável por exclusão de 19 dos 97 voluntários recrutados (aproximadamente 20%). No decorrer do estudo, por motivos não relacionados à pesquisa, houve a necessidade de mudança do local de armazenamento dos documentos e nesse processo houve a perda dos questionários preenchidos desses 19 voluntários que foram excluídos.

Os grupos CVT e ABST mostraram-se não balanceados quanto à idade (p=0,015), anos de escolaridade (p=0,003), escore socioeconômico (p=0,002) e ao QI estimado (0,035), sendo que o grupo CVT apresentou maiores médias de idade e de escore socioeconômico, bem como as maiores medianas de anos de escolaridade e de QI estimado. Esse desbalanceamento pode ser justificado pelo processo de amostragem não aleatório e, principalmente, pela associação do hábito do consumo de vinho a melhores condições socioeconômicas e níveis educacionais, bem como a maiores valores de QI (129). Como essas quatro variáveis tinham o potencial de influenciar direta e/ou indiretamente os resultados das comparações entre grupos dos estudos estruturais e funcionais por imagens de RM (91,106), tais variáveis foram consideradas no processo de ajuste estatístico dos resultados.

Por outro lado, os grupos mostraram-se balanceados quanto à prevalência de hipertensão arterial, diabete melito, dislipidemia e tabagismo, condições clínicas que direta ou indiretamente têm associação com a carga de

microangiopatia e grau de atrofia cerebrais, bem como com capacidade cognitiva (70,90).

Os grupos também se mostraram balanceados quanto ao escore do inventário de Beck para manifestações comportamentais de depressão, bem como nenhum voluntário apresentou escore acima de 18 anos, critério utilizado para considerar o sujeito suspeito para transtorno psiquiátrico de depressão. Esse inventário não é um instrumento diagnóstico para o transtorno de depressão e foi utilizado para não somente para identificar os voluntários suspeitos para essa condição psiquiátrica, mas também para verificar se os grupos estariam balanceados quanto às manifestações de humor deprimido, pois um desbalanço nessa característica poderia influenciar nos estudos funcionais por imagens de RM (101).

Os grupos estavam balanceados quanto à lateralidade, com a maioria dos voluntários sendo destros. Existiam apenas dois canhotos, um em cada um dos grupos.

5.2 CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

Os voluntários do grupo CVT, nos cinco anos que precederam a entrada dos mesmos no estudo, apresentaram um volume habitual médio de consumo de bebida alcoólica que equivalia à ingestão diária total de etanol de 32,0 ± 14,0 gramas. Considerando a média do grupo, desse volume total de etanol consumido, 68,6 ± 20,3% foi de vinho tinto, sendo que 19 voluntários (aproximadamente 79,2% do grupo) mostraram consumo preferencialmente dessa bebida alcoólica, com três deles apresentando ingestão apenas da mesma.

No Brasil, não existe um limite quantitativo oficial para padrão moderado de consumo de bebida alcoólica (18) e, portanto, para o presente estudo, foi estipulado uma delimitação baseada na ponderação entre as considerações do Centro de Informações sobre Saúde e Álcool (CISA) (114) e as recomendações do *Nacional Institute on Alcohol, Abuse and Alcoholism* (NIAAA) (130). Assim,

para o presente estudo, padrão moderado de consumo de bebida alcoólica ficou caracterizado como sendo a ingestão habitual de até duas unidades alcoólica padrão (adotada como 12 gramas de etanol) por dia para indivíduos do sexo masculino, o que, em última análise, representa consumo diário habitual de 24 gramas de etanol. Seguindo esse critério, nove voluntários do grupo CVT (37,5% do grupo) encontravam-se na categoria de padrão moderado de consumo de bebida alcoólica. Os demais 15 voluntários do grupo CVT (62,5% do grupo) apresentaram quantidade diária equivalente total de etanol consumida acima do limite considerado no presente estudo para o padrão moderado, e foram classificados como tendo padrão pesado de consumo de bebida alcoólica, seguindo a definição qualitativa desse padrão pelo dicionário de temos relacionados ao álcool e drogas da OMS (9). Porém, não há um limite quantitativo único mundialmente adotado para o padrão pesado de consumo de bebida alcoólica. Por exemplo, no recente estudo de revisão sistemática de Rehm (20), padrão pesado de bebida alcoólica ficou restrito à ingestão habitual de uma quantidade diária (acima de 60 gramas de etanol por dia) que está associada a alto risco da ocorrência dos efeitos crônicos prejudiciais do etanol segundo o guia internacional de monitoramento do consumo de álcool da própria OMS (131). Como nenhum dos voluntários do grupo CVT classificados como tendo padrão pesado de consumo de bebida alcoólica apresentava quantidade diária equivalente total de etanol consumida acima de 60 gramas, pode-se afirmar que o risco de ocorrência dos efeitos crônicos prejudiciais do etanol aos quais eles estavam expostos não era alto. Congruentemente com essa constatação, nenhum dos voluntários do grupo CVT apresentava comportamento e/ou sinais suspeitos para síndrome de dependência alcoólica.

Em síntese, as características do grupo CVT quanto ao consumo de bebida alcoólica nos cinco anos anteriores à entrada dos voluntários no estudo foram as seguintes: I)todos os voluntários eram consumidores regulares de vinho tinto (critério de inclusão); II)para a maioria dos voluntários, a maior parte do etanol consumido foi na forma de vinho tinto; III) para maioria dos voluntários, o padrão de consumo de bebida alcoólica era o pesado, segundo a definição qualitativa para esse padrão considerada no dicionário de termos relacionados à álcool e drogas da OMS. Porém, nenhum dos voluntários consumiram volumes de etanol

associado a alto risco dos efeitos crônicos dessa substância segundo guia internacional de monitoramento do consumo de álcool da OMS; IV) nenhum dos voluntários apresentava comportamento e/ou sinais suspeitos para síndrome de dependência alcoólica (critério de exclusão) e, portanto, possuíam menor probabilidade de serem portadores de TRUA.

5.3 TESTE DE ESTADO SUBJETIVO PELA ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE HUMOR

Os resultados do teste de autoavaliação do estado subjetivo baseado na escala VAMS mostraram que a realização do exame de imagem por RM determinou, tanto no grupo CVT quanto no ABST, diferenças dos escores dos fatores sedação e ansiedade desse teste entre as fases PRÉ (antes do exame) e PÓS (após o exame), com maiores escores observados na fase PÓS. Isso indicou que a maioria dos voluntários em ambos os grupos se encontrava mais sonolento e/ou distraído (fator sedação) e mais agitado e/ou tenso e/ou preocupado (fator ansiedade) na fase PÓS do que na fase PRÉ. Esse fato foi provavelmente secundário aos efeitos dos estímulos intrínsecos ao exame de imagem por RM (112), como, por exemplo, ruídos de alta intensidade durante aquisição das imagens e o ambiente fechado e potencialmente claustrofóbico onde os sujeitos ficam para realização do exame. Por outro lado, a magnitude dessa diferença entre as fases PRÉ e PÓS não se mostraram diferentes na comparação entre os grupos tanto para o fator sedação ($p=0,471$) quanto para o fator ansiedade ($p=0,491$). Assim, a influência estressora atrelada à realização do exame de imagem por RM foi semelhante nos grupos CVT e ABST.

5.4 ESTUDOS ESTRUTURAIS ENCEFÁLICOS POR EXAME DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As interpretações dos resultados dos estudos estruturais encefálicos por exame de imagem por RM foram feitas com base nas análises com tratamento

estatístico mais rigoroso (ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico, bem com correção para múltiplas comparações) para aumentar a confiabilidade e reprodutibilidade das mesmas. A correção para múltiplas comparações foi utilizada pelo método FDR com o objetivo de controlar a taxa de erros do tipo I em testes de hipóteses (132).

Os grupos CVT e ABST, como discutido adiante com pormenores, não se mostraram diferentes quanto às características estruturais encefálicas avaliadas, assim como a quantidade consumida de vinho tinto não esteve associada com modificações de tais características no grupo CVT. Dessa maneira, a maior parte das hipóteses dos objetivos específicos quanto às características encefálicas estruturais avaliadas não foi confirmada. As implicações desses resultados foram discutidas adiante.

5.4.1 CARGA DE ALTERAÇÕES NA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL

Os grupos CVT e ABST não apresentaram diferenças quanto aos escores de Fazekas nos compartimentos periventricular e profundo da substância branca cerebral, o que indica que a carga das alterações com hipersinal em FLAIR nesses dois compartimentos da substância branca cerebral não eram diferentes nos dois grupos.

Uma das hipóteses consideradas quanto à carga de alterações com hipersinal em FLAIR na substância branca cerebral, esperava-se não se encontrar diferença entre os grupos quanto àquelas classificadas com escores zero ou um no compartimento profundo, e com escores zero ou um, e com escore dois no compartimento periventricular da substância branca cerebral. Essa hipótese foi considerada com base nos resultados de trabalhos que investigaram o substrato histopatológico das alterações com hipersinal em FLAIR na substância branca cerebral. Segundo os resultados desses trabalhos, as alterações do tipo "em coifa" (escore um), "em fina linha" (escore um) e "em halo liso" (escore dois) no compartimento periventricular da substância branca podem representar combinações de três tipos de lesões histológicas: I) perda de

células ependimárias; II) diferentes graus de desmielinização de fibras periventriculares; III) gliose subependimária associada à desmielinização (133). Essas lesões, por sua vez, são provavelmente secundárias às características anatômicas peculiares da região periventricular (69) e, portanto, teriam menor probabilidade de sofrerem influência dos efeitos do etanol da bebida alcoólica ou dos polifenóis do vinho tinto, substâncias cujas ações principais no sistema nervoso central centralizam-se nos neurônios e nas células endoteliais. Adicionalmente, as alterações do tipo "focos puntiformes" (escore um) no compartimento profundo da substância branca representam, na maioria dos casos, lesões histológicas perivasculares induzidas por redução da difusão de nutrientes pela parede vascular e/ou por dano mecânico secundário à pulsatilidade de arteríolas e/ou por edema secundário à quebra da barreira hematoencefálica (69). Assim, de forma semelhante, esse tipo de lesão também teria menor probabilidade de sofrer a influência dos efeitos biológicos do etanol da bebida alcoólica ou dos polifenóis do vinho tinto. Portanto, com base nesse conjunto de evidências, foi considerado plausível de se esperar que o consumo regular de vinho tinto não determinaria mudança na carga das alterações na substância branca cerebral cujos processos patogênicos não estivessem relacionados a lesões nos neurônios ou nas células endoteliais. Os resultados do presente estudo corroboraram com essa primeira hipótese.

Em relação a segunda hipótese considerada quanto à carga de alterações com hipersinal em FLAIR na substância branca cerebral, esperava-se menor carga daquelas classificadas com escore dois e com escore três no compartimento profundo, e com escore três no compartimento periventricular da substância branca cerebral no grupo CVT. Essa hipótese foi considerada após a ponderação entre resultados de estudos populacionais e de pesquisas experimentais. Os estudos observacionais que buscaram avaliar a correlação entre consumo de bebida alcoólica e a carga de alterações na substância branca cerebral apresentaram resultados conflitantes. Em um estudo que avaliou residentes do Japão, foi observada uma maior carga dessas alterações nos consumidores de bebida alcoólica, mesmo naqueles com padrão moderado de consumo (134). De forma oposta, dois diferentes trabalhos mostraram uma menor carga de tais alterações nos consumidores com padrão moderado de

ingestão de bebida alcoólica (135,136). Apesar de tal divergência nos resultados de estudos observacionais, o motivo de se esperar uma menor carga, no grupo CVT, dos três tipos de alterações em discussão (escore dois e escore três no compartimento profundo, e escore três no compartimento periventricular**)**, foi de que os mesmos, como pormenorizado a seguir, são secundários a lesões histológicas de origem vascular, e, portanto, podem receber os efeitos vasculares benéficos do etanol (quando em pequena quantidade) ou dos polifenóis do vinho tinto. Os três tipos de alterações na substância branca cerebral em consideração geralmente são secundários a um subtipo de microangiopatia relacionado à idade e a fatores de risco vasculares (69,70), sendo que esse subtipo é caracterizado pelo envolvimento difuso de pequenas artérias perfurantes (nas quais se observa redução luminal secundária à deposição de material fibro-hialino na túnica média) e tem a disfunção endotelial como um importante fator em sua patogênese (137). A disfunção endotelial, por sua vez, pode ser reduzida, segundo resultados de pesquisas experimentais, a partir de alguns efeitos benéficos do etanol em pequena quantidade (por exemplo, aumento da atividade anti-oxidante, bem como diminuição dos produtos finais da glicosilação avançada secundária à redução da resistência à insulina (21)), bem como dos polifenóis do vinho tinto (por exemplo, redução do estresse oxidativo por diferentes mecanismos (30–32)). Portanto, com base nesse conjunto de evidências, foi considerado plausível de se esperar que o consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica pudesse determinar redução na carga das alterações na substância branca cerebral cujos processos patogênicos estivessem relacionados à microangiopatia cerebral. Adicionalmente, o tipo de alteração escore 3 do compartimento periventricular da substância branca cerebral também pode representar gliose secundária à hipoperfusão cerebral no contexto de doença aterosclerótica nas artérias carótidas (133). O etanol em pequena quantidade e os polifenóis do vinho tinto também podem atuar na redução da aterogênese. Por exemplo, o etanol em pequena quantidade, além do potencial efeito na redução da disfunção endotelial, também pode determinar aumento da concentração sérica do HDL colesterol (22) e redução da agregação plaquetária (23). Os polifenóis do vinho tinto, por sua vez, também têm potencial

atuação no controle da aterogênese por diferentes mecanismos, como, por exemplo, ao reduzir o estresse oxidativo, melhorar o processo de vasodilatação dependente do endotélio, aumentar a expressão gênica da sintetase de óxido nítrico, inibir a proliferação de células musculares lisas vasculares e outros) (72). Portanto, com base nesse conjunto de evidências, foi também considerado plausível esperar que o consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica pudesse determinar redução na carga das alterações no compartimento periventricular da substância branca cerebral cujos processos patogênicos estivessem relacionados à hipoperfusão cerebral no contexto de doença aterosclerótica nas artérias carótidas.

Os resultados do presente estudo não corroboram com essa segunda hipótese, ao mostrar que os grupos não são diferentes quanto às alterações na substância branca cerebral cujos processos patogênicos estão relacionados a lesões histológicas de origem vascular. Existem ao menos três aspectos que podem ajudar a explicar esses resultados não esperados. O primeiro aspecto é que a ausência de diferença entre os grupos quanto às cargas de alterações escore três nos compartimentos periventricular e profundo pode ser justificada pelo pequeno número de ocorrência de casos nessas duas categorias em ambos os grupos, o qual pode ter sido insuficiente para identificação da diferença avaliada dentro do rigor estatístico adotado. O segundo aspecto é que o pequeno número de casos de alterações escore três no compartimento periventricular pode ser justificado pelo fato de que, em metodologia de análises visuais como a utilizada no presente estudo, existe a possibilidade desse tipo de alteração estar hipoestimado (por exemplo, as alterações escore três no compartimento periventricular (“halo irregular”) podem ser erroneamente interpretadas como sendo a presença conjunta das alterações periventriculares escore dois ("halo liso") e alterações profundas escore dois ("confluência inicial")). Nesse sentido, Kim e colaboradores afirmaram que a ausência de um critério quantitativo (por exemplo, distância da superfície ependimária) para definição dos compartimentos da substância branca cerebral é um potencial fator que favorece a classificação não acurada das alterações com hipersinal em FLAIR entre tais compartimentos (133). O terceiro aspecto é que o consumo regular de vinho

tinto, apesar das evidências consideradas, pode não determinar os efeitos vasculares benéficos encefálicos esperados.

Para o grupo CVT, os resultados do presente estudo não mostraram associação da quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com as categorias de alterações com hipersinal no FLAIR nos compartimentos periventricular e profundo da substância branca. Esperava-se encontrar associação entre maiores quantidades diárias equivalentes totais de etanol consumidas no período de cinco anos com menor ocorrência das alterações classificadas como escore 3 na substância branca periventricular, e como escore 2 e escore 3 na substância branca profunda. Como já discutido previamente, esses três tipos de alterações em consideração são secundários a lesões histológicas de origem vascular e, portanto, estariam suscetíveis aos efeitos vasculares tanto do etanol quanto dos polifenóis do vinho tinto. Existem evidências de diferentes mecanismos por meio dos quais o etanol em pequena quantidade (21), bem como os polifenóis (30–32,71) do vinho tinto tenham efeitos vasculares benéficos. Adicionalmente, já foi mostrado que alguns dos mecanismos relacionados a esses efeitos vasculares benéficos dos polifenóis apresentam relação dose-resposta com a concentração do polifenol avaliado (72). Portanto, com base nesse conjunto de evidências, foi plausível considerar que, no consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, maior quantidade consumida de polifenóis do vinho tinto esteja associada a maiores benefícios vasculares encefálicos, sendo menor carga desses três tipos de alterações na substância branca cerebral em discussão um exemplo de benefício vascular. Como a quantidade ingerida de polifenóis não foi possível de ser quantificada, e considerando que no grupo CVT a maioria dos voluntários consumiram preferencialmente vinho tinto e, em média, mais da metade do etanol consumido no grupo era na forma dessa bebida, a quantidade equivalente diária total de etanol consumida foi utilizada para medir tanto o volume total de etanol ingerido (medida direta) quanto a quantidade consumida dos polifenóis (medida indireta).

Os resultados do presente estudo, ao não terem mostrado associação, no grupo CVT, da quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com a carga de alterações na substância branca cerebral

com origem histológica vascular, não corroboraram com a hipótese *a priori* em consideração. Existe ao menos um aspecto que pode ajudar a explicar esse resultado não esperado. Pode-se considerar que a magnitude da diferença das quantidades diárias equivalentes totais de etanol consumidas no período de cinco anos observada entre os voluntários grupo CVT seja insuficiente, de forma isolada, para determinar mudança na carga de alterações na substância branca cerebral secundárias a lesões histológicas de origem vascular.

5.4.2 ATROFIA CEREBRAL GLOBAL

Os grupos CVT e ABST não apresentaram diferenças quanto ao escore de atrofia cerebral global, indicando que os dois grupos não eram diferentes quanto aos critérios visuais de atrofia cerebral identificados em exames de imagem. A hipótese considerada sobre o grau de atrofia foi de encontrar menor grau de atrofia cerebral global no grupo CVT. Essa hipótese a *priori* foi considerada após a ponderação entre resultados de estudos populacionais e pesquisas experimentais. Achados compatíveis com a atrofia cerebral são o principal marcador, em exames de neuroimagem, de demência neurodegenerativa (138) e, portanto, menor grau de atrofia cerebral global no grupo CVT poderia indicar um achado morfológico secundário a potenciais efeitos protetores dessa bebida alcoólica quanto ao declínio cognitivo. Um trabalho recente de revisão sistemática do tipo *scoping* mostrou que existem vários estudos observacionais que evidenciaram associação entre o padrão moderado de consumo de bebida alcoólica e menor risco de comprometimento cognitivo e de demência (20). Além disso, um menor número de estudos observacionais avaliou a influência do tipo da bebida na associação do consumo de bebida alcoólica e a função cognitiva, e mostrou que o padrão moderado de consumo de vinho estava associado a melhor performance em diferentes testes cognitivos (28) e à menor incidência, apenas nos indivíduos do sexo masculino, de doença de Alzheimer (29). Adicionalmente, outro estudo populacional que avaliou 589 indivíduos com mais de 65 anos de idade identificou uma associação entre o padrão moderado de

consumo de bebida alcoólica e maior volume encefálico total, sendo que tal associação pode ter sido determinada pelo consumo de vinho (52). O conjunto desses resultados de estudos populacionais é congruente aos resultados de pesquisas experimentais que mostram potenciais mecanismos neuroprotetores relacionados aos polifenóis do vinho tinto (36). Além disso, segundo o estudo de revisão de Chen e colaboradores (73), inúmeros trabalhos experimentais em modelos aninais e em culturas de células também mostraram que as antocianinas (um tipo de polifenol presente no vinho tinto) podem proteger neurônios contra os efeitos tóxicos do etanol. Portanto, com base nesse conjunto de evidências, foi plausível considerar a possibilidade de que o consumo regular de vinho tinto dentro do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica esteja associado a menor grau de atrofia cerebral global.

Os resultados do presente estudo, ao não mostrar diferenças entre os grupos quanto ao grau de atrofia cerebral global, não corroboraram com a hipótese em discussão. Pelo menos quatro aspectos podem ajudar a justificar esse achado não esperado. O primeiro deles é que a maioria dos voluntários do grupo CVT apresentava padrão pesado de consumo de bebida alcoólica, condição que potencializa os efeitos neurotóxicos do etanol, os quais, por sua vez, poderiam neutralizar os efeitos neuroprotetores dos polifenois do vinho tinto. O segundo deles é que o grupo dos abstêmios pode ter sido formado, ao menos em parte, por voluntários que, em período anterior aos cinco anos avaliados, tenham eventualmente consumido bebida alcoólica por longo tempo e que o abandono desse hábito possa ter sido relacionado a problemas de saúde. O terceiro deles é que o tamanho amostral dos dois grupos associado à necessidade de ajuste de covariáveis, impossibilitou a observação de diferença entre os grupos dentro do rigor estatístico adotado. O quarto deles é que o consumo regular de vinho tinto, apesar das evidências consideradas, pode não determinar os efeitos neuroprotetores esperados.

Para o grupo CVT, os resultados do presente estudo não mostraram correlação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com o escore de atrofia cerebral global. Esperava-se encontrar correlação negativa entre essas variáveis. Essa hipótese foi considerada uma vez que os resultados de algumas pesquisas experimentais

descreveram diferentes mecanismos por meio dos quais os polifenóis do vinho tinto podem ter efeitos neuroprotetores (36), bem como mostraram que alguns polifenóis do vinho também podem proteger os neurônios contra os efeitos tóxicos do etanol (73). Além disso, alguns mecanismos já estudados a respeito da proteção das antocianinas aos neurônios contra os efeitos tóxicos do etanol têm relação dose-resposta com a concentração do polifenol avaliado (74,75). Portanto, com base nesse conjunto de evidências, foi plausível considerar que, no consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, maior quantidade consumida de polifenóis do vinho tinto possa estar correlacionada com maior efeito de neuroproteção dos polifenóis, sendo considerado menor grau de atrofia cerebral global um exemplo de neuroproteção. Como já comentado previamente, a quantidade diária equivalente total de etanol consumida foi utilizada para medir tanto o volume total de etanol ingerido (medida direta) quanto a quantidade consumida dos polifenóis (medida indireta).

Os resultados do presente estudo, ao não mostrarem correlação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com o escore de atrofia cerebral global, não corroboraram com a hipótese em discussão. Pelo menos dois aspectos podem ajudar a justificar esse achado não esperado. O primeiro deles é que é possível que a magnitude da diferença das quantidades diárias equivalentes totais de etanol consumidas no período de cinco anos observada entre os voluntários grupo CVT seja insuficiente, de forma isolada, para determinar mudança no grau de atrofia cerebral. O segundo aspecto é a possibilidade da atrofia cerebral global ter correlação não linear com a quantidade de bebida alcoólica ingerida em um contexto no qual o vinho tinto é a bebida preferencialmente consumida. Sabe-se que os efeitos neurotóxicos do etanol são maiores com maior volume de exposição a essa substância (139), porém, de forma paralela, os potenciais efeitos neuroprotetores dos polifenóis também podem ter correlação positiva com o volume ingerido (74,75). Assim, é possível considerar que o efeito final da interação entre o etanol e os polifenóis possa ter correlação não linear o grau de atrofia cerebral global.

Por fim, no presente estudo foi avaliada a estrutura cerebral total e não regiões cerebrais específicas. Avaliação por métodos quantitativos de regiões

cerebrais específicas, por sua vez poderia trazer informações diferentes da avaliação global cerebral.

5.4.3 ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Os paradigmas cognitivos utilizados no presente estudo foram o Stroop *Color Word task* e o *2-back task*. Ambos já foram utilizados em grande número de publicações, tendo os seus substratos neuroanatômicos amplamente estudados, e permitindo comparações com estudos anteriores em outras populações. A acurada execução das tarefas desses paradigmas depende da integridade das funções executiva – notadamente do controle inibitório da atenção - (para o paradigma Stroop) e de memória operacional (para o paradigma 2-*back*), as quais podem ser comprometidas pelos efeitos neurotóxicos do etanol, como mostrado em estudos com consumidores de bebida alcoólica com TRUA (13–15). A estratégia de subtração das ativações geradas (inferidas a partir do sinal BOLD) entre condições cognitivas diferentes foi a utilizada como base teórica da análise das imagens do estudo de RMf-BOLD afim de identificar o substrato neural subserviente às funções cognitivas relacionadas aos dois paradigmas. Por meio dessa estratégia, a ativação gerada pela condição controle (para o Stroop, foi a condição congruente; para o 2-*back*, foi a condição neutra) foi subtraída da ativação gerada pela condição com a demanda cognitiva de interesse (para o Stroop, foi a condição incongruente; para o 2-*back*, foi a condição ativa), A premissa dessa estratégia é que a condição controle exija todos os processos mentais necessários para a resolução acurada da condição de interesse, exceto pelo processo mental específico relacionado à demanda cognitiva a qual se deseja estudar (140).

O paradigma Stroop tem sido utilizado como um instrumento de rastreio de alteração na função executiva (141). Na condição incongruente desse paradigma, o sujeito fica exposto de forma competitiva a dois processos cognitivos conflitantes (expressar o significado da palavra que denota cor ou

expressar a cor conflitante com a qual as letras dessa palavra foram escritas) e precisa inibir aquele que é executado mais rapidamente (expressar o significado da palavra) para conduzir corretamente a instrução da tarefa (expressar a cor das letras com as quais a palavra foi escrita). Esse conflito cognitivo é chamado de interferência e sua adequada resolução depende da integridade do controle inibitório da atenção (ou controle de interferência relacionada à percepção), um importante componente da função executiva (142,143). Por outro lado, na condição congruente ocorre o efeito cognitivo oposto ao da interferência (chamado de facilitação), um vez o sujeito fica exposto a dois processos cognitivos que convergem para a mesma resposta (expressar o significado da palavra que denota cor e expressar a cor não conflitante com a qual as letras dessa palavra foram escritas) e, portanto, para conduzir corretamente a instrução da tarefa (expressar a cor com a qual as letras da palavra foram escritas), não é preciso do processo cognitivo de inibição (142). Assim, a maior diferença quanto à demanda cognitiva no paradigma Stroop ocorre entre suas condições incongruente e congruente, sendo que foi esse contraste o avaliado no presente estudo.

Diferentes trabalhos utilizando a técnica RMf-BOLD mostraram que a máxima diferença de ativação entre as condições incongruente e a neutra ou entre as condições incongruente e congruente ocorre no córtex da divisão anterior dos giros do cíngulo (144,145), o que indica que essas regiões são importantes substratos neuroanatômicos para o processo de controle inibitório da atenção. Existem outras áreas com aumento diferencial de ativação durante a condição incongruente e, segundo um estudo de meta-análise, tais áreas envolviam o córtex das seguintes regiões: junção frontal inferior (região de transição entre os giros frontal inferior e pré-central) esquerda e lóbulo parietal inferior esquerdo (146). Segundo esse mesmo estudo, quando se considerava apenas o paradigma Stroop cuja tarefa exigia resposta manual (como a utilizada nesse estudo), as áreas mais comumente observadas com aumento diferencial de ativação durante a condição incongruente envolviam o córtex das seguintes regiões: porção anterior dos giros do cíngulo, junção frontal inferior esquerda, lóbulo parietal inferior esquerdo, giro frontal médio esquerdo e pré-cúneo esquerdo.

O paradigma n-*back task* é um dos testes mais comumente utilizados em ambiente de pesquisa para avaliar a memória operacional, função cognitiva responsável por manter a informação por curto espaço de tempo (após ela não estar mais perceptualmente presente), permitindo que a mesma possa ser processada cognitivamente e servida como substrato para funções cognitivas mais complexas (143,147). O 2-*back task* é uma variação do n-*back* na qual a condição de interesse tem carga de memória de fator dois (exige a lembrança de dois estímulos anteriores ao atual) (148), o que, por sua vez, determina um grau de dificuldade intermediária para correta execução de sua tarefa. A condição neutra desse paradigma, por outro lado, não exige memorização, mas sim apenas a identificação do aparecimento de um determinado estímulo, o qual, no caso do presente estudo, foi a letra "X".

O modelo ampliado de Baddeley é um dos mais aceitos na psicologia cognitiva para explicar o funcionamento da memória operacional (147,149), sendo caracterizado pela interação dinâmica entre vários blocos de processamento cognitivo de informações, entre os quais, os principais são: I) bloco visuoespacial (responsável pelo processamento do conteúdo visuoespacial das informações), II) alça fonológica (responsável pelo processamento do conteúdo semântico das informações), III) bloco de armazenamento temporário (responsável pelo armazenamento temporário das informações perceptuais); IV) bloco central executivo (responsável pela direcionamento da atenção, integração das informações perceptuais e coordenação dos demais blocos). Estudos de RMf-BOLD têm buscado identificar o provável substrato neuroanatômico subserviente à memória operacional e estão corroborando e ampliando o modelo de Baadely. Em meta-análise de estudos de neuroimagem funcional que utilizaram o paradigma n-*back*, foi mostrado que as áreas encefálicas que mais consistentemente exibem aumento diferencial de ativação durante a condição que exige demanda cognitiva de memória operacional (em relação à condição controle) envolvem o córtex das seguintes regiões: I) porção mesial dos lobos parietais (envolvendo o pré-cúneo e lóbulo pariental inferior); II) área pré-motora bilateral; III) aspecto dorsal do giro do cíngulo e porção mesial da área pré-motora bilateral (incluindo a área motora suplementar); III) polo dos lobos frontais; IV) área pré-frontal dorsolateral

bilateral; V) área pré-frontal ventrolateral bilateral e VI) porção mesial do cerebelo (150). Segundo esse mesmo estudo, quando se considerava apenas o paradigma n-*back* com tarefa com estímulos verbais[21] (como a utilizada nesse estudo), as áreas mais comumente observadas com aumento diferencial de ativação durante a condição ativa envolviam, além das seis regiões descritas anteriormente, as seguintes: córtex da porção lateral do cerebelo e o tálamo.

De forma análoga ao realizado para a avaliação das características estruturais, as interpretações dos resultados do estudo por ressonância magnética funcional foram feitas com base nas análises com tratamento estatístico mais rigoroso (ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico, bem com correção para múltiplas comparações) para aumentar a confiabilidade e reprodutibilidade das mesmas.

Os grupos CVT e ABST, como discutido adiante com pormenores, não se mostraram diferentes quanto às características funcionais encefálicas avaliadas, assim como a quantidade consumida de vinho tinto não se mostrou associada com modificações de tais características no grupo CVT. Dessa maneira, a maior parte das hipóteses dos objetivos específicos quanto às características funcionais encefálicas avaliadas não foi confirmada. As implicações desses resultados foram discutidas adiante.

De fato, os resultados do presente estudo não mostraram diferenças entre os grupos CVT e ABST quanto às áreas encefálicas com incremento de ativação na condição incongruente em relação à congruente (para o paradigma Stroop) e na condição ativa em relação à neutra (para o paradigma 2-*back*). Esperava-se encontrar no grupo CVT, menor extensão da atividade encefálica detectada durante os paradigmas Stroop e 2-*back*. Essa hipótese foi considerada uma vez que resultados de alguns estudos experimentais mostraram que os polifenóis do vinho tinto além de terem diferentes mecanismos por meio dos quais podem desempenhar efeitos benéficos no encéfalo (30–36), alguns deles (como as antocianinas) também são capazes de proteger os neurônio contra os efeitos tóxicos dos etanol (73). Admitindo o predomínio dos efeitos neuroprotetores dos polifenóis no consumo regular do vinho tinto dentro dos limites do padrão

[21] Estímulo verbal refere-se à apresentação de uma letra ou uma palavra.

moderado da ingestão de bebida alcoólica, esperava-se que os circuitos neurais estivessem mais preservados no grupo CVT e, consequentemente, a atividade encefálica nesse grupo fosse mais eficiente. Assim, com já demonstrado em diferentes estudos (76–79), foi plausível considerar que, se houvesse performance comportamental semelhante nos grupos CVT e ABST para qualquer um dos dois paradigmas, seria utilizada, no grupo CVT, menor número das áreas encefálicas pertencentes às redes neurais recrutadas e/ou menor volume dos nós dessas redes.

Os resultados do presente estudo não corroboram as hipóteses em discussão ao mostrarem que as áreas encefálicas com incremento de ativação na condição incongruente (em relação à congruente) do paradigma Stroop, e com incremento de ativação na condição ativa (em relação à neutra) do paradigma 2-*back* não eram diferentes nos grupos CVT e ABST[22], sendo que a performance comportamental desses paradigmas também não foram diferentes em ambos os grupos (como discutido adiante).

Porém, também já foi demonstrado em estudos de RMf-BOLD que, em consumidores de bebida alcoólica com TRUA, o recrutamento de áreas encefálicas fora dos circuitos neurais usualmente subservientes à resolução de uma determinada demanda cognitiva indica recrutamento de recursos neurais compensatórios em consequência do comprometimento neuronal pelo efeito tóxico do etanol (63,65). Portanto, também foi considerado plausível de se esperar que o consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica não determinaria comprometimento dos circuitos neurais usualmente subservientes para a resolução dos paradigmas Stroop e 2-*back* e, esse fato poderia ser expresso pela semelhança entre os grupos quanto às áreas encefálicas com incremento de ativação na condição incongruente em relação à congruente (paradigma Stroop) e na condição ativa em relação à neutra (paradigma 2-*back*). De fato, os resultados do presente estudo mostram que, para o paradigma Stroop, as áreas comuns a

[22] A comparação entre os grupos ABST e CVT quanto às áreas encefálicas com incremento de ativação na condição ativa (em relação à neutra) do paradigma 2-back apresentou resultado diferente da mostrada na tese de doutorado de Marcelo Nishiyama (153) por prováveis dois motivos: I) seleção de maior número de sujeitos; II) ausência de ajuste para idade, QI, anos de escolaridade e escore socioeconômico.

ambos os grupos com diferença incremental de ativação na condição incongruente envolviam o córtex das seguintes regiões encefálicas: giros frontais médios (de forma mais extensa à esquerda), giros frontais inferiores, porção dorsal da divisão anterior dos giros do cíngulo, lóbulos parietais superiores e inferiores (de forma mais extensa à esquerda), lobos occipitais e hemisférios cerebelares. De forma semelhante, os resultados do presente estudo mostraram que as áreas encefálicas com incremento de ativação na condição ativa (em relação à neutra) do paradigma 2-*back* também não eram diferentes entre os grupos CVT e ABST. As áreas comuns a ambos os grupos com a diferença incremental de ativação na condição ativa envolviam o córtex das seguintes regiões: giros pós-centrais, porção mesial dos giros frontais superiores (incluindo a área pré-motora), divisão anterior dos giros do cíngulo, cabeça do núcleo caudado direito e putame direito. Adicionalmente, entre as áreas encontradas nos dois grupos com incremento de ativação nas condições incongruente (para o Stroop) e ativa (para 2-*back*), estavam incluídas a maioria das mais recorrentemente relatadas na literatura para cada um dos paradigmas.

Portanto, em síntese, os resultados do presente estudo, ao não identificarem diferenças entre os grupos quanto às áreas encefálicas com diferenças na ativação entre as condições incongruente e congruente (para o Stroop) e as condições ativa e neutra (para o 2-*back*), permitiram inferir que o consumo regular de vinho tinto não estava associado à mudança no recrutamento dos circuitos neurais usualmente subservientes à resolução das tarefas dos dois paradigmas.

Da mesma maneira, os resultados do presente estudo não mostraram diferenças entre os grupos CVT e ABST quanto ao número de omissões e aos parâmetros de melhor performance comportamental nas condições incongruente do paradigma Stroop e ativa no paradigma 2-back. O fato que não se observar diferenças no número de omissões indicou que os erros associados à desconcentração foram semelhantes em ambos os grupos nas condições avaliadas dos paradigmas Stroop e 2-*back*. A hipótese considerada quanto à resposta comportamental foi de encontrar parâmetros de melhor performance no grupo CVT nas condições com maiores demandas cognitivas (condição incongruente para o Stroop e condição ativa o 2-*back*). Essa hipótese foi

considerada com base nos argumentos previamente discutidos e que tornaram plausível de se considerar que, no consumo regular de vinho tinto dentro do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, ocorra predominância dos efeitos neuroprotetores dos polifenóis do vinho sobre os efeitos neurotóxicos do etanol. Admitindo a ocorrência do predomínio dos efeitos neuroprotetores, considerou-se possível que o consumo regular de vinho tinto dentro do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica também reduza a magnitude da perda neuronal associada ao natural processo de envelhecimento e, consequentemente, também atenue o declínio cognitivo. Essa última é congruente com os resultados de alguns estudos populacionais que mostraram que o padrão moderado de consumo de vinho está associado a melhor performance em diferentes testes cognitivos (28), bem como à menor incidência, nos indivíduos do sexo masculino, de doença de Alzheimer (29). Portanto, com base nesse conjunto de evidências, foi plausível de se esperar que indivíduos com consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica tivessem melhor performance nas tarefas dos paradigmas Stroop e 2-*back*.

Os resultados do presente estudo, ao não mostrarem diferenças entre os grupos CVT e ABST quanto aos parâmetros de melhor performance comportamental nas condições incongruente do paradigma Stroop e ativa no paradigma 2-back, não corroboraram a hipótese *a priori* em discussão. Pelo menos dois aspectos podem ajudar a justificar esse achado não esperado. O primeiro deles é que o tamanho amostral do presente estudo pode ter sido insuficiente para confirmar, dentro do rigor estatístico, diferenças entre os grupos nos parâmetros de melhor performance comportamentais para ambos os paradigmas. O segundo aspecto é que o consumo regular de vinho tinto, apesar das evidências consideradas, pode não determinar melhora na performance cognitiva em relação ao controle inibitório da atenção e à memória operacional.

Os resultados do presente estudo não mostraram correlação, no grupo CVT, da quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com as áreas encefálicas com incremento de ativação na condição incongruente em relação à congruente (para o Stroop) e com as áreas encefálicas com incremento de ativação na condições ativa em relação à neutra

(para o 2-*back*). Esperava-se que, no consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, quanto maior a quantidade consumida dos polifenóis do vinho tinto, maior a variação do sinal BOLD nas áreas encefálicas recrutadas pela demanda cognitiva dos dois paradigmas. Essa hipótese foi considerada com base nos resultados de algumas pesquisas experimentais que descrevem diferentes mecanismos por meio dos quais os polifenóis do vinho podem ter efeitos neuroprotetores (36), bem como mostram que alguns polifenóis do vinho podem proteger os neurônios contra os efeitos tóxicos do etanol (73), sendo que certos mecanismos já estudados a respeito da proteção das antocianinas aos neurônios contra os efeitos tóxicos do etanol têm relação dose-resposta com a concentração do polifenol avaliado (74,75). Portanto, presumiu-se que, no consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, maior quantidade consumida de polifenóis do vinho tinto estava associada a maior incremento de ativação nas condições incongruente (no Stroop) e ativa (no 2-*back*). Como já justificado anteriormente, a quantidade diária equivalente total de etanol consumida foi utilizada para medir tanto o volume total de etanol ingerido (medida direta) quanto a quantidade consumida dos polifenóis (medida indireta). Os resultados do presente estudo não corroboram essa hipótese. Porém, como independentemente da quantidade de etanol ingerida, as áreas encefálicas com incremento de ativação, tanto na condição incongruente (para o Stroop) quanto na condição ativa (para o 2-*back*), pertenciam aos circuitos neurais habitualmente recrutados na resolução desses paradigmas, é plausível considerar que, dentro dos limites de consumo apresentados no grupo CVT, o hábito de ingerir regularmente vinho tinto, mesmo com os maiores volumes, não esteve associado com o recrutamento de recursos neurais compensatórios, fato que, por sua vez, pode ser considerado como possível parâmetro de não comprometimento dos circuitos neurais pelo efeito tóxico do etanol (65).

Os resultados do presente estudo também não mostraram correlação, no grupo CVT, da quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com a performance comportamental nas condições incongruente (para o Stroop) e ativa (para o 2-back). Esperava-se encontrar correlação positiva entre as variáveis em consideração. Essa hipótese foi

considerada uma vez que os resultados de alguns estudos experimentais mostraram que os polifenóis do vinho podem desempenhar diferentes efeitos benéficos no encéfalo (30–36), bem como expuseram que alguns polifenóis do vinho também podem proteger os neurônios contra os efeitos tóxicos do etanol (73), sendo que certos mecanismos já estudados a respeito da proteção das antocianinas aos neurônios contra os efeitos tóxicos do etanol têm relação dose-resposta com a concentração do polifenol avaliado (74,75). Portanto, com base nesse conjunto de evidências, foi plausível considerar que o consumo regular de vinho tinto no padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica, pode-se encontrar efeito aditivo de neuroproteção dos polifenóis com maiores quantidades ingeridas de vinho tinto, sendo melhor performance comportamental um exemplo desse tipo de neuroproteção. Como já justificado anteriormente, a quantidade diária equivalente total de etanol consumida foi utilizada para medir tanto o volume total de etanol ingerido (medida direta) quanto a quantidade consumida dos polifenóis (medida indireta).

Os resultados do presente estudo, ao não mostrarem correlação, no grupo CVT, da quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com a performance comportamental nas condições incongruente (para o Stroop) e ativa (para o 2-back), não corroboraram com a hipótese a priori em discussão. Pelo menos dois aspectos podem ajudar a justificar esse achado não esperado. O primeiro deles é que é possível que a magnitude da diferença das quantidades diárias equivalentes totais de etanol consumidas no período de cinco anos observada entre os voluntários grupo CVT seja insuficiente, de forma isolada, para determinar mudança no grau de atrofia cerebral. O segundo aspecto é a possibilidade da performance das funções cognitivas de controle inibitório da atenção e de memória de trabalho ter correlação não linear com a quantidade de bebida alcoólica ingerida em um contexto no qual o vinho tinto é a bebida preferencialmente consumida.

Em síntese, não foram encontradas, no presente estudo, evidências de que maior eficiência das redes neurais habitualmente subservientes às tarefas dos paradigmas Stroop e 2-*back* esteja associada ao consumo regular de vinho tinto, uma vez que o padrão de recrutamento de tais redes e a performance comportamental para ambos os paradigmas foram semelhantes entre os dois

grupos. Porém, destaca-se que o consumo regular de vinho tinto dentro dos limites de ingestão apresentados no grupo, não esteve associado a parâmetros de comprometimento de tais circuitos neurais, uma vez que nesse estudo não foram encontramos sinais que indiquem recrutamento compensatório de fontes neurais, conforme verificado por autores que estudaram consumidores com TRUA.

5.5 ANÁLISES SEM CORREÇÃO PARA MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES: CONSIDERAÇÕES SOBRE OS RESULTADOS

No processo de análise dos dados, foi possível observar tendências nos resultados em avaliações sem correção para múltiplas comparações. Apesar desses resultados não permitem que se façam inferências confiáveis, servem como indicações para o desenvolvimento de pesquisas futuras.

A análise sem correção para múltiplas comparações quanto às alterações com hipersinal em FLAIR na substância branca cerebral mostrou diferenças entre os grupos quanto aos escores de Fazekas nos dois compartimentos da substância branca cerebral, sendo que a ocorrência de alterações com escore dois foi maior no grupo ABST tanto no compartimento periventricular (p=0,049) quanto no profundo (p=0,026). Isso indica uma tendência de que o grupo ABST possa ter apresentado maior carga de alterações com escore dois em ambos os compartimentos. Considerando que se esperava encontram no grupo CVT menor carga das alterações cujos processos patogênicos estivessem relacionados a lesões histológicas de origem vascular, tal tendência corroboraria a hipótese considerada *a priori* sobre essa questão. Entretanto havia um aspecto não congruente com tal hipótese: tendência de que o grupo ABST pudesse apresentar maior carga de alterações com escore dois no compartimento periventricular. Admitindo que, em metodologia de análises visuais como a utilizada no presente estudo, a carga de alterações com escore dois no compartimento periventricular pudesse estar hiperestimada (como já discutido previamente), é plausível afirmar que os resultados do presente estudo na

análise com menor rigor estatístico indicaram uma tendência que poderia corroborar integralmente com as hipóteses *a priori* em discussão e, consequentemente, apontaram para a possibilidade de que o consumo regular de vinho tinto modifique a carga de alterações na substância branca cujos processos patogenéticos estejam relacionados a lesões de origem vascular. Assim, é interessante que essa tendência seja foco de investigações futuras, a fim de que se verifique se o consumo regular de vinho determina efeito vascular benéfico no encéfalo.

Quanto à comparação dos grupos CVT e ABST em relação aos parâmetros de melhor performance comportamental, os resultados das análises sem comparações de múltiplas comparações mostraram diferenças apenas na condição ativa do paradigma 2-*back* nos seguintes parâmetros: número de omissão (menor valor no grupo CVT (p=0,029)) , número de acerto ativo (maior valor no grupo CVT(p=0,029)) e acurácia de resposta passiva (maior valor no grupo CVT(p=0,029)). A tendência de menor número de omissão no grupo CVT provavelmente tenha sido secundária à tendência de maior ocorrência de erros relacionados à desconcentração no grupo ABST, fato que, por sua vez, pode justificar maior ocorrência de acerto ativo e de acurácia de resposta passiva no grupo CVT. Por outro lado, uma segunda interpretação desses resultados é de que o consumo regular de vinho tinto dentro dos limites do padrão moderado de ingestão de bebida alcoólica tenha associação com melhor performance na condição ativa do paradigma 2-*back*. Assim, essa hipótese pode ser alvo para investigações futuras, a fim de que se verifique se o consumo regular de vinho pode determinar melhora na performance de funções cognitivas.

Quanto à correlação entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com a performance comportamental, as análises sem correções para múltiplas comparações mostraram, apenas para a condição ativa do paradigma 2-*back*, os seguintes resultados: correlação negativa entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida e o tempo médio de acerto ativo (p=0,049) e correlação positiva entre a quantidade diária equivalente total de etanol consumida e o número absoluto de acerto passivo (p=0,049).

Esses resultados indicam uma tendência de que maior quantidade de etanol ingerida no consumo regular de vinho tinto possa estar associada a melhor performance de resposta comportamental na condição ativa do paradigma 2-*back*. Adicionalmente, essa tendência de correlação é congruente com a tendência de que grupo CVT pudesse apresentar melhor performance comportamental na condição ativa do paradigma 2-*back*. Assim, essa hipótese pode ser alvo para investigações futuras, a fim de que se verifique se a quantidade de etanol consumido na forma de bebida alcoólica no consumo regular de vinho tinto pode ter correlação positiva com melhor performance de funções cognitivas.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou diferenças estruturais e funcionais encefálicas identificadas por exame de imagem de ressonância magnética entre consumidores regulares de vinho tinto e abstêmios de bebida alcoólica sem sinais de comprometimento cognitivo. Em síntese, os grupos CVT e ABST não foram diferentes quantos às características estruturais e encefálicas avaliadas, o que permite inferir que, na amostra do presente estudo, não foram observadas evidências de que o consumo regular de vinho tinto esteve associado a alterações morfofuncionais benéficas ou prejudiciais no encéfalo. Essas conclusões foram feitas no contexto de número limitado de voluntários com critério estrito, contribuindo para avaliação do consumo regular de vinho tinto.

Em relação aos objetivos específicos, podemos concluir que:

1. A carga de alterações com hipersinal no FLAIR nos compartimentos periventricular e profundo da substância branca cerebral dos consumidores de vinho tinto não foi diferente da dos voluntários abstêmios. Também não foi observada associação entre a quantidade equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com as categorias de alterações com hipersinal no FLAIR na substância branca cerebral nos consumidores regulares de vinho tinto.
2. O grau de atrofia cerebral global dos consumidores de vinho tinto não foi diferente do dos voluntários abstêmios. Também não foi observada correlação entre a quantidade equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos com o grau de atrofia cerebral global nos consumidores regulares de vinho tinto.
3. A resposta encefálica medida pela RMf-BOLD, e a performance comportamental no paradigma Stroop nos consumidores de vinho tinto não foram diferentes das dos voluntários abstêmios. Também não foi encontrada correlação entre a quantidade equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos nem com a resposta

encefálica nem com a performance comportamental no paradigma Stroop.

4. A resposta encefálica medida pela RMf-BOLD, e a performance comportamental no paradigma 2-*back* nos consumidores de vinho tinto não foram diferentes das dos voluntários abstêmios. Também não foi encontrada correlação entre a quantidade equivalente total de etanol consumida no período de cinco anos nem com a resposta encefálica nem com a performance comportamental no paradigma 2-*back*.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Os resultados do presente estudo a partir de análises sem correção para múltiplas comparações indicaram tendências de que o consumo regular do vinho tinto poderia estar associado à menor carga de alterações na substância branca relacionadas à microangiopatia e à melhor performance na memória operacional. Como tais resultados não permitiram que se façam inferências confiáveis, os mesmos servem como indicações para o desenvolvimento de pesquisas futuras.

Além disso, outros métodos de imagem, como a técnica de tensor de difusão (DTI, do Inglês *diffusion tensor imaging*), podem ser utilizados para avaliação de alterações microestruturais da substância branca cerebral em consumidores regulares de vinho tinto sem TRUA, as quais podem estar presentes mesmo sem lesões visíveis nas imagens anatômicas adquiridas pela técnica FLAIR. Tais alterações microestruturais já têm sido demostradas em indivíduos com TRUA por diferentes trabalhos (151). Um outro aspecto igualmente importante para se avaliar nos consumidores regulares de bebida alcoólica sem TRUA é o padrão de conectividade funcional, o qual também têm sido amplamente estudado em indivíduos com TRUA (152).

Como tanto os polifenóis da uva quanto o etanol têm efeitos neuronais e vasculares, estudos futuros de RMf-BOLD com avaliações adicionais de vasorreatividade e de perfusão encefálicas (comparando consumidores de vinho tinto e abstêmios) terão condições de avaliar com maior propriedade se eventuais diferenças entre grupos quanto ao padrão de recrutamento de áreas encefálicas com resposta BOLD poderiam ser explicadas apenas pelos efeitos vasculares dos componentes do vinho tinto.

Amostras populacionais mais amplas poderão, eventualmente, demonstrar efeitos de grupo em consumidores regulares de vinho tinto em relação a abstêmios. Adicionalmente, restringir o grupo de abstêmios a apenas indivíduos que nunca consumiram bebida alcoólica é uma medida que eliminará os abstêmios atuais que pararam de consumir bebida alcoólica por problemas de saúde e, portanto, aumentará a sensibilidade do estudo para identificar os efeitos morfofuncionais encefálicos relacionados ao consumo de vinho tinto.

Estudos com desenho amostral longitudinal avaliando longo período de exposição à bebida alcoólica serão mais acurados para investigar o tipo de associação entre o padrão moderado consumo de vinho tinto e eventuais alterações morfofuncionais encefálicas. Adicionalmente, a realização de investigações longitudinais comparando os efeitos de diferentes formas de intervenção (por exemplo, consumo de vinho tinto, ingestão de bebida contendo apenas os polifenóis da uva, e exposição à bebida contendo apenas etanol diluído), as mesmas poderão avaliar especificamente os efeitos dos polifenóis e do etanol no encéfalo. Porém, devido à complexidade desse tipo de estudo, existirão consideráveis problemas quanto à aprovação, à execução e aos custos de realização.

8 REFERÊNCIAS

1. Heath DB. Anthropology and alcohol studies: current issues. *Annu Rev Anthropol*. 1987;16:99–120.
2. World Health Organization. WHO expert committee on problems related to alcohol consumption - Second Report. Geneva, Switzerland; 2007.
3. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva, Switzerland; 2018.
4. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10152):1015–35.
5. Rehm J, Gmel G. Aggregating dimensions of alcohol consumption to predict medical and social consequences. *J Subst Abuse*. 2000;12(1):155–68.
6. Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, Sempos CT, Frick U, Jernigan D. Alcohol Use. In: Comparative quantification of health risks Global and reginal burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization (WHO); 2004. p. 959–1109.
7. Rehm J, Ashley MJ, Room R, Single E, Bondy S, Ferrence R, Giesbrecht N. On the emerging paradigm of drinking patterns and their social and health consequences. *Addiction*. 1996;91(11):1615–21.
8. Gutjahr E, Gmel G, Rehm J. Relation between average alcohol consumption and disease: an overview. *Eur Addict Res*. 2001;7(3):117–27.
9. World Health Organization. Lexicon of alcohol and drug terms. World Health Organization (WHO). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 1994. 69 p.
10. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(2):136–40.
11. Mukherjee S. Alcoholism and its effects on the central nervous system. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10(3):256–62.
12. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, Compton WM, Crowley T, Ling W, Petry NM, Schuckit M, Grant BF. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):834–51.
13. Le Berre A-P, Fama R, Sullivan E V. Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(8):1432–43.
14. Sullivan E V, Harris RA, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on brain and behavior. *Alcohol Res Health*. 2010;33(1–2):127–43.

15. Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front psychiatry*. 2014;5:78.
16. Oscar-Berman M, Marinkovic K, Marinković K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):239–57.
17. Ashley MJ, Rehm J, Bondy S, Single E, Rankin J. Beyond ischemic heart disease: are there other health benefits from drinking alcohol? *Contemp Drug Probl*. 2000;27(4):735–77.
18. Andrade AG, Oliveira LG. Principais consequências em longo prazo relacionadas ao consumo moderado de álcool. In: Andrade AG, Anthony JC, Silveira CM, editors. Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual. 1st ed. Barueri,SP: Minha Editora; 2009. p. 37–66.
19. U.S. Department of Health and Human Service and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary guidelines for americans. 8th ed. U.S. Department of Health and Human Service and U.S. Department of Agriculture; 2015.
20. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzinger M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):1.
21. Vasdev S, Gill V, Singal PK. Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(3):263–76.
22. Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbæk M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T, Rimm EB. Drinking Frequency, Mediating Biomarkers, and Risk of Myocardial Infarction in Women and Men. *Circulation*. 2005;112(10):1406–13.
23. Renaud SC, Ruf J-C. Effects of alcohol on platelet functions. *Clin Chim Acta*. 1996;246(1–2):77–89.
24. Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004;90(1):107–11.
25. Fulvio M, Christian Z, Giorgio N, Leonardo V. Wine, Biodiversity, Technology, and Antioxidants. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;957(1):37–56.
26. Letenneur L. Risk of Dementia and Alcohol and Wine Consumption: a Review of Recent Results. *Biol Res*. 2004;37(2):189–93.
27. Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues J-F, Lafont S, Orgogozo J-M, Commenges D. Illustration of Analysis Taking into Account Complex Survey Considerations: The Association between Wine Consumption and Dementia in the PAQUID Study. *Am J Epidemiol*. 1998;148(3):298–306.
28. Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Moderate wine consumption is associated with better cognitive test results: a 7 year follow up of 5033 subjects in the Tromso Study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):23–9.
29. Fischer K, Melo van Lent D, Wolfsgruber S, Weinhold L, Kleineidam L, Bickel H, et al. Prospective Associations between Single Foods, Alzheimer’s Dementia and Memory Decline in the Elderly. *Nutrients*. 2018;10(7).

30. Zhuang H, Kim Y, Koehler RC, Doré S. Potential Mechanism by Which Resveratrol, a Red Wine Constituent, Protects Neurons. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;993(1):276–86.
31. Assunção M, Santos-Marques MJ, de Freitas V, Carvalho F, Andrade JP, Lukoyanov NV, Paula-Barbosa MM. Red wine antioxidants protect hippocampal neurons against ethanol-induced damage: A biochemical, morphological and behavioral study. *Neuroscience*. 2007;146(4):1581–92.
32. Takanori T, Fumihiko H, Toshihiko O. The role of anthocyanins as an antioxidant under oxidative stress in rats. *BioFactors*. 2000;13:133–9.
33. Guéroux M, Pinaud-Szlosek M, Fouquet E, De Freitas V, Laguerre M, Pianet I. How wine polyphenols can fight Alzheimer disease progression: towards a molecular explanation. *Tetrahedron*. 2015;71(20):3163–70.
34. Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opii WO, Butterfield DA. Protective effect of quercetin in primary neurons against Aβ(1–42): relevance to Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem*. 2009;20(4):269–75.
35. Matias I, Buosi AS, Gomes FCA. Functions of flavonoids in the central nervous system: Astrocytes as targets for natural compounds. *Neurochem Int*. 2016;95:85–91.
36. Basli A, Soulet S, Chaher N, Merillon J-M, Chibane M, Monti J-P, Richard T. Wine polyphenols: potential agents in neuroprotection. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:805762.
37. Pozzato G, Moretti M, Franzin F, Croce LS, Lacchin T, Benedetti G, Sablich R, Stebel M, Campanacci L. Ethanol metabolism and aging: the role of "first pass metabolism" and gastric alcohol dehydrogenase activity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50(3):B135-41.
38. Moore AA, Whiteman EJ, Ward KT. Risks of combined alcohol/medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(1):64–74.
39. Wong LLR, Carvalho JA. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. *Rev Bras Estud Popul*. 2006;23(1):5–26.
40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional Por Amostra de Domicílios - Síntese de Indicadores - 2012. Rio de Janeiro; 2013.
41. Fagundes SD, Silva MT, Thees MFRS, Pereira MG. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: a systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(1):46–50.
42. Nitrini R, Bottino CMC, Albala C, Santos N, Capuñay C, Ketzoian C, Rodriguez JJL, Maestre GE, Teresa A, Ramos-Cerqueira A, Caramelli P. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatrics*. 2009;21(4):622–30.
43. Alzheimer's Disease International. Policy brief for heads of goverment: The global impact of dementia 2013-2050. London; 2013.
44. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*. 1971;171(3976):1151–3.

45. LAUTERBUR PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*. 1973;242(5394):190–1.
46. Mansfield P, Grannell PK. NMR “diffraction” in solids? *J Phys C Solid State Phys*. 1973;6(22):L422–6.
47. Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, Ha CN, Sullivan E V. Brain Gray and White Matter Volume Loss Accelerates with Aging in Chronic Alcoholics: A Quantitative MRI Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16(6):1078–89.
48. Pfefferbaum A, Sullivan E V., Mathalon DH, Lim KO. Frontal Lobe Volume Loss Observed with Magnetic Resonance Imaging in Older Chronic Alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21(3):521–9.
49. Estruch R, Nicolás JM, Salamero M, Aragón C, Sacanella E, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Atrophy of the corpus callosum in chronic alcoholism. *J Neurol Sci*. 1997;146(2):145–51.
50. Sullivan E V., Deshmukh A, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A. Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff’s syndrome: Relation to ataxia. *Neuropsychology*. 2000;14(3):341–52.
51. Verbaten MN. Chronic effects of low to moderate alcohol consumption on structural and functional properties of the brain: beneficial or not? *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(3):199–205.
52. Gu Y, Scarmeas N, Short EE, Luchsinger JAJA, DeCarli C, Stern Y, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Brickman AM. Alcohol intake and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Clin Nutr*. 2014;33(4):662–7.
53. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, Sexton C, Mahmood A, Fooks P, Singh-Manoux A, Mackay CE, Kivimaki M, Ebmeier KP. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2353.
54. Detre JA, Wang J. Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(5):621–34.
55. Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*. 2002;25(12):621–5.
56. Buerk DG, Ances BM, Greenberg JH, Detre JA. Temporal Dynamics of Brain Tissue Nitric Oxide during Functional Forepaw Stimulation in Rats. *Neuroimage*. 2003;18(1):1–9.
57. St. Lawrence KS, Ye FQ, Lewis BK, Frank JA, McLaughlin AC. Measuring the effects of indomethacin on changes in cerebral oxidative metabolism and cerebral blood flow during sensorimotor activation. *Magn Reson Med*. 2003;50(1):99–106.
58. Kim S-G, Ugurbil K. Comparison of blood oxygenation and cerebral blood flow effects in fMRI: estimation of relative oxygen consumption change. *Magn Reson Med*. 1997;38(1):59–65.
59. Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1936;22(4):210–6.

60. Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*. 1991;254(5028):43–50.
61. Meyer CH, Hu BS, Nishimura DG, Macovski A. Fast spiral coronary artery imaging. *Magn Reson Med*. 1992;28(2):202–13.
62. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Vol. 87, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1990. p. 9868–72.
63. Desmond JE, Chen SHA, DeRosa E, Pryor MR, Pfefferbaum A, Sullivan E V. Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*. 2003;19(4):1510–20.
64. Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan E V. Reorganization of Frontal Systems Used by Alcoholics for Spatial Working Memory: An fMRI Study. *Neuroimage*. 2001;14(1):7–20.
65. Chanraud S, Sullivan E V. Compensatory recruitment of neural resources in chronic alcoholism. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2014.
66. Fritz M, Klawonn AM, Zahr NM. Neuroimaging in alcohol use disorder: From mouse to man. *J Neurosci Res*. 2019;
67. Ihssen N, Cox WM, Wiggett A, Fadardi JS, Linden DEJ. Differentiating heavy from light drinkers by neural responses to visual alcohol cues and other motivational stimuli. *Cereb Cortex*. 2011;21(6):1408–15.
68. Schuckit MA, Smith TL, Paulus MP, Tapert SF, Simmons AN, Tolentino NJ, Shafir A. The Ability of Functional Magnetic Resonance Imaging to Predict Heavy Drinking and Alcohol Problems 5 Years Later. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(1):206–13.
69. 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*. 1993;43(9):1683–9.
70. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689–701.
71. Covas MI, Gambert P, Fito M, de la Torre R. Wine and oxidative stress: up-to-date evidence of the effects of moderate wine consumption on oxidative damage in humans. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):297–304.
72. Dell'Agli M, Busciala A, Bosisio E. Vascular effects of wine polyphenols. *Cardiovasc Res*. 2004;63(4):593–602.
73. Chen G, Luo J. Anthocyanins: are they beneficial in treating ethanol neurotoxicity? *Neurotox Res*. 2010;17(1):91–101.
74. La Grange L, Wang M, Watkins R, Ortiz D, Sanchez ME, Konst J, Lee C, Reyes E. Protective effects of the flavonoid mixture, silymarin, on fetal rat brain and liver. *J Ethnopharmacol*. 1999;65(1):53–61.
75. Guo L, Wang LH, Sun B, Yang JY, Zhao YQ, Dong YX, Spranger MI, Wu CF. Direct in vivo evidence of protective effects of grape seed procyanidin fractions and other antioxidants against ethanol-induced oxidative DNA damage in mouse brain cells. *J Agric Food Chem*. 2007;55(14):5881–91.

76. de Andrade APM, Amaro EJ, Farhat SCL, Schvartsman C. Higher burnout scores in paediatric residents are associated with increased brain activity during attentional functional magnetic resonance imaging task. *Acta Paediatr*. 2016;105(6):705–13.
77. Guo Z, Li A, Yu L. “Neural Efficiency” of Athletes’ Brain during Visuo-Spatial Task: An fMRI Study on Table Tennis Players. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:72.
78. Kozasa EH, Sato JR, Lacerda SS, Barreiros MAM, Radvany J, Russell TA, Sanches LG, Mello LEAM, Amaro EJ. Meditation training increases brain efficiency in an attention task. *Neuroimage*. 2012;59(1):745–9.
79. Zwilling CE, Talukdar T, Zamroziewicz MK, Barbey AK. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and fMRI measures of network efficiency in the aging brain. *Neuroimage*. 2019;188:239–51.
80. Jury NJ, DiBerto JF, Kash TL, Holmes A. Sex differences in the behavioral sequelae of chronic ethanol exposure. *Alcohol*. 2017;58:53–60.
81. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142388.
82. Desmond JE, Glover GH. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *J Neurosci Methods*. 2002;118(2):115–28.
83. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline J-B. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*. 2007;35(1):105–20.
84. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *BMJ*. 1997;314(7088):1159–64.
85. Perdrix J, Bovet P, Larue D, Yersin B, Burnand B, Paccaud F. Patterns of alcohol consumption in the Seychelles Islands (Indian Ocean). *Alcohol Alcohol*. 1999;34(5):773–85.
86. Dawson DA. Methodological issues in measuring alcohol use. *Alcohol Res Health*. 2003;27(1):18–29.
87. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3-B):777–81.
88. Woo SY, Joh JH, Han S-A, Park H-C. Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: A population-based screening study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5999.
89. Wang T, Sun D, Liu Y, Mei B, Li H, Zhang S, Zhang J. The Impact of Carotid Artery Stenting on Cerebral Perfusion, Functional Connectivity, and Cognition in Severe Asymptomatic Carotid Stenosis Patients. *Front Neurol*. 2017;8:403.

90. Staals J, Booth T, Morris Z, Bastin ME, Gow AJ, Corley J, Redmond P, Starr JM, Deary IJ, Wardlaw JM. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging*. 2015;36(10):2806–11.
91. Julayanont P, Ruthirago D. The illiterate brain and the neuropsychological assessment: From the past knowledge to the future new instruments. *Appl Neuropsychol Adult*. 2018;25(2):174–87.
92. Sampaio B, Guimarães J. Diferenças de eficiência entre ensino público e privado no Brasil. *Econ Apl*. 2009;13(1):45–68.
93. Gmel G, Rehm J. Measuring Alcohol Consumption. *Contemp Drug Probl*. 2004;31(3):467–540.
94. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM-IV and DSM-5. NIH Publication. 2013.
95. Mattar FN. Análise crítica dos estudos de estratificação sócio-econômica da ABA-ABIPEME. *Rev Adm*. 1995;30(1):57–74.
96. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97–113.
97. Hatta T. Handedness and the brain: a review of brain-imaging techniques. *Magn Reson Med Sci*. 2007;6(2):99–112.
98. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
99. Salkind MR. Beck depression inventory in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1969;18(88):267–71.
100. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013;139(1):81–132.
101. Muller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited: Meta-analyses of Neuroimaging Studies. *JAMA psychiatry*. 2017;74(1):47–55.
102. Iwabuchi SJ, Krishnadas R, Li C, Auer DP, Radua J, Palaniyappan L. Localized connectivity in depression: a meta-analysis of resting state functional imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;51:77–86.
103. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
104. Nascimento E. Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira. In: WAIS-III: Manual para administração e avaliação. 1a ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. p. 161–92.
105. Coutinho ACA de M, Nascimento E do. Formas abreviadas do WAIS-III para avaliação da inteligência. *Avaliação Psicológica*. 2010;9(1):25–33.
106. Jung RE, Yeo RA, Chiulli SJ, Sibbitt WLJ, Brooks WM. Myths of neuropsychology: intelligence, neurometabolism, and cognitive ability. *Clin Neuropsychol*. 2000;14(4):535–45.

107. Ringe WK, Saine KC, Lacritz LH, Hynan LS, Cullum CM. Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment*. 2002;9(3):254–60.
108. Karniol I., Zuardi AW. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. *J Bras Psiquiatr*. 1981;30(6):403–6.
109. Norris H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. *Neuropharmacology*. 1971;10(21):181–91.
110. Parente ACB V, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimaraes FS, Graeff FG. Subjective and neurovegetative changes in healthy volunteers and panic patients performing simulated public speaking. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(6):663–71.
111. Raz A, Lieber B, Soliman F, Buhle J, Posner J, Peterson BS, Posner MI. Ecological nuances in functional magnetic resonance imaging (fMRI): psychological stressors, posture, and hydrostatics. *Neuroimage*. 2005;25(1):1–7.
112. Muehlhan M, Lueken U, Wittchen H-U, Kirschbaum C. The scanner as a stressor: evidence from subjective and neuroendocrine stress parameters in the time course of a functional magnetic resonance imaging session. *Int J Psychophysiol*. 2011;79(2):118–26.
113. Carter CS, Mintun M, Cohen JD. Interference and Facilitation Effects during Selective Attention: An H215O PET Study of Stroop Task Performance. *Neuroimage*. 1995;2(4):264–72.
114. Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. Definição de dose padrão [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: http://www.cisa.org.br/artigo/4503/definicao-dose-padrao.php
115. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimaraes FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*. 1993;7(1 Suppl):82–8.
116. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351–6.
117. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996;36(5):268–72.
118. Woolrich MW. Bayesian inference in FMRI. *Neuroimage*. 2012;62(2):801–10.
119. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23:S208–19.
120. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012;62(2):782–90.
121. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *Neuroimage*. 2001;14(6):1370–86.

122. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002;17(2):825–41.
123. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002;17(3):143–55.
124. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*. 2001;5(2):143–56.
125. Woolrich MW, Behrens TEJ, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage*. 2004;21(4):1732–47.
126. R Studio Team. RStudio: Integrated development environment for R. Boston, MA; 2015.
127. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013.
128. Wickham H. gglot2: Elegant graphics for data analysis. New York: Springer-Verlag; 2016.
129. Mortensen EL, Jensen HH, Sanders SA, Reinisch JM. Better psychological functioning and higher social status may largely explain the apparent health benefits of wine: a study of wine and beer drinking in young Danish adults. *Arch Intern Med*. 2001;161(15):1844–8.
130. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Drinking Levels Defined [Internet]. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2018 [cited 2018 Jul 8]. Available from: https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking
131. Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. 2000.
132. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B*. 1995;57(1):289–300.
133. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008;64(4):273–80.
134. Fukuda K, Yuzuriha T, Kinukawa N, Murakawa R, Takashima Y, Uchino A, Ibayashi S, Iida M, Yao H, Hirano M. Alcohol intake and quantitative MRI findings among community dwelling Japanese subjects. *J Neurol Sci*. 2009;278(1–2):30–4.
135. Mukamal KJ, Longstreth WTJ, Mittleman MA, Crum RM, Siscovick DS. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the cardiovascular health study. *Stroke*. 2001;32(9):1939–46.
136. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MMB. Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):992–7.

137. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):702–6.
138. Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):692–8.
139. Gohlke JM, Griffith WC, Faustman EM. A systems-based computational model for dose-response comparisons of two mode of action hypotheses for ethanol-induced neurodevelopmental toxicity. *Toxicol Sci*. 2005;86(2):470–84.
140. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*. 1988;240(4859):1627–31.
141. Gruber SA, Rogowska J, Holcomb P, Soraci S, Yurgelun-Todd D. Stroop performance in normal control subjects: an fMRI study. *Neuroimage*. 2002;16(2):349–60.
142. MacLeod, MacDonald. Interdimensional interference in the Stroop effect: uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(10):383–91.
143. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64(1):135–68.
144. Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney SC, Rauch SL. The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp*. 1998;6(4):270–82.
145. Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noll D, Cohen JD. Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(4):1944–8.
146. Laird AR, McMillan KM, Lancaster JL, Kochunov P, Turkeltaub PE, Pardo J V, Fox PT. A comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the Stroop task. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):6–21.
147. Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Front Psychol*. 2018;9:401.
148. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*. 1997;5(1):49–62.
149. Karlsgodt KH, Bachman P, Winkler AM, Bearden CE, Glahn DC. Genetic influence on the working memory circuitry: behavior, structure, function and extensions to illness. *Behav Brain Res*. 2011;225(2):610–22.
150. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):46–59.
151. Schulte T, Sullivan E V, Muller-Oehring EM, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A. Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*. 2005;15(9):1384–92.

152. Muller-Oehring EM, Jung Y-C, Pfefferbaum A, Sullivan E V, Schulte T. The Resting Brain of Alcoholics. *Cereb Cortex*. 2015;25(11):4155–68.
153. Nishiyama M. Efeitos do treinamento físico e ingestão de vinho tinto na função cognitiva de indivíduos sem declínio cognitivo. Universidade de São Paulo; 2018.

ANEXOS

ANEXO A: Aprovação da inclusão do estudo da tese pela CAPPESQ

SDC 3240/08/156

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

A
Comissão Científica do InCor

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU *ad-referendum*** em 11/05/15 a execução do subprojeto intitulado **"Efeitos da ingestão de vinho tinto na função cognitiva de indivíduos sem demência"**, que será **tese de doutorado** do aluno **Lucas Zoppi Campane** vinculado à pós-graduação do Instituto de Radiologia, tendo como **orientador** o **Prof. Dr. Edson Amaro Júnior**.

O referido projeto faz parte do **Protocolo de Pesquisa nº 0100/09**, intitulado **"ESTUDOS DE ÍNDICES DE ENVELHECIMENTO E PREVALÊNCIA DE ATEROSCLEROSE EM BEBEDORES DE VINHO HABITUAIS VS. ABSTÊMICOS"**, aprovado por esta CAPPesq em 11.03.09.

CAPPesq, 11 de maio de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq

COMISSÃO CIENTIFICA
RECEBIDO
21/05/15

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP,
Fone: 55 11 2661-6442 ramais 16, 17, 18 - e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO B: Aprovação da inclusão do subprojeto pela CAPPESQ

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0100/09

Título: ESTUDO DE ÍNDICES DE ENVELHECIMENTO E PREVALÊNCIA DE ATEROSCLEROSE EM BEBEDORES DE VINHO HABITUAIS VS. ABSTÊMIOS

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA *ad-referendum*** em 26/09/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- **Carta datada de 23/08/2012 - Inclusão do sub projeto "Efeitos do treinamento físico e ingestão de vinho tinto na função cognitiva de indivíduos sadios" o qual será executado por Protásio Lemos da Luz.**
- **Inclusão dos co-pesquisadores: Renata Fialdini, Roberta Iki Mochiduky, Juliana Cecília Pereto Rocha, Michelle Aparecida Pereira, Carlos Eduardo Negrão, Edson Amaro, Marcelo Nishiyama e Wagner Gattaz**
- **Solicitação de prorrogação para 03/2014**
- **Relatório Parcial**
- **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o sub-projeto**

CAPPesq, 26 de Setembro de 2012

COMISSÃO CIENTIFICA
RECEBIDO
26/09/12
Cleaine
11:35hs

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

ANEXO C: Termo de outorga e aceitação de auxílios da FAPESP

FAPESP

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2012/00329-0
Data impressão: 28/03/2012 09:32:24
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS

PROCESSO 2012/00329-0

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1.500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.

1.OUTORGADO:	Protásio Lemos da Luz CPF: 224.131.118-91 RG: 5173611-SSPSP/SP
2.Correspondência:	A/C Protásio, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, São Paulo/SP, CEP 05403-000 daluzp@incor.usp.br
3.Instituição Sede:	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo/INCOR Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo/SSSP
4.Projeto de Pesquisa:	Efeitos do treinamento físico e ingestão de vinho tinto na função cognitiva de individuos sadios
5.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular
6.Área/Subárea:	Medicina Clinica Médica
7.Coordenação:	Saúde I
8.Período da Vigência:	01/04/2012 a 31/03/2014
9.Relatórios Científicos:	30/03/2013, 30/04/2014
10.Prestações de Contas:	30/03/2013, 30/04/2014

"Via do pesquisador"

1

ANEXO D: Aprovação do projeto de pesquisa no 0100/09 pela CAPPesq

SDC 3290/08/156

CÓPIA

HC

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/03/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0100/09**, intitulado: "**ESTUDO DE ÍNDICES DE ENVELHECIMENTO E PREVALÊNCIA DE ATEROSCLEROSE EM BEBEDORES DE VINHO HABITUAIS VS. ABSTÊMIOS**" apresentado pela **COMISSãO CIENTIFICA DO INCOR**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz**
Pesquisador (a) Executante: **Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz**

CAPPesq, 12 de Março de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

COMISSÃO CIENTIFICA
RECEBIDO
18/03/2009

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Anexo E: Termo de consentimento livre e esclarecido

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:..... .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Estudo de Índices de Envelhecimento e Prevalência de Aterosclerose em Bebedores de Vinho Habituais vs. Abstêmios; subestudo efeitos do treinamento físico e ingestão de vinho tinto na função cognitiva de indivíduos sadios.

PESQUISADOR: Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz

CARGO/FUNÇÃO: Pesquisador Senior do InCor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 12811

UNIDADE DO HCFMUSP: Administração de Pesquisas

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Anexo E: Termo de consentimento livre e esclarecido

2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) "essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa...."; ou "o objetivo deste estudo é...";

A idade avançada é um dos mais importantes fatores de risco para o coração. Por outro lado, a nossa população está envelhecendo; a adoção de estilo de vida sadio é uma alternativa muito atraente: é barato e portanto pode ser adotado por pobres e ricos, sem contraindicações. A alimentação representa um aspecto essencial no estilo de vida. O consumo de vinho tinto é um hábito em algumas comunidades, especialmente entre espanhóis, italianos, franceses e portugueses. Membros de confrarias em nosso meio representam um grupo especial, pelo uso sistemático e moderado do vinho; para a maioria destas pessoas consumir vinho é um hábito agradável, não necessariamente um tratamento. Supostamente, porém, o vinho tinto confere proteção contra enfermidades cardiovasculares e mesmo não cardíacas; se o consumo de vinho é de fato protetor é ainda uma questão em aberto, pois as pessoas que tomam vinho regularmente fazem mais exercício físico, se preocupam mais com a dieta, e também os componentes genéticos poderiam explicar os efeitos benéficos do vinho.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Será realizado exames laboratoriais e de índices de envelhecimento (no sangue), teste cardiopulmonar, treinamento físico supervisionado, ressonância magnética funcional cerebral e avaliação neuropsicológica.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;

No exame de sangue somente será sentida a picada para coleta. O teste cardiopulmonar será realizado em um cicloergômetro, onde as pessoas irão realizar esforço progressivo até a exaustão, seguindo protocolo de rampa. A ressonância magnética funcional cerebral será feita com técnicas de alta resolução e protocolo de alto contraste anatômico em um sistema de ressonância magnética 3.0 T(Achieva- Philip), bobina de 8 canais.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

No exame de sangue somente será sentida a picada para coleta. O teste cardiopulmonar é um exame que leva a pessoa até próximo à exaustão, esta permanecendo monitorizado durante todo o exame, apresentando baixo risco de eventos graves (arritmias cardíacas, infarto, angina). A ressonância magnética funcional cerebral não utilizará contraste e terá duração de 38 minutos.

Anexo E: Termo de consentimento livre e esclarecido

3

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

5 – Benefícios para o participante (Por exemplo: Não há benefício direto para o participante... Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que... Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício...;

O presente estudo oferece a oportunidade ímpar de elucidar se essa proteção tem bases sólidas ou não, com base na análise de dados objetivos, como os índices de envelhecimento celular, consumo de oxigênio (teste cardiopulmonar) e avaliação cognitiva (avaliação neuropsicológica e ressonância magnética cerebral funcional). Poderemos com este projeto compreendermos o verdadeiro papel do vinho tinto na saúde humana. Acrescente-se a isso, que se o estudo comprovar os benefícios do vinho, isso terá considerável implicação econômica.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Poderemos não proibir em doses moderadas o consumo de vinho tinto.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. ***Protásio Lemos da Luz,*** que pode ser encontrado no endereço ***Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 bloco 2 – 5 andar sala 8*** Telefone(s) (11) 26615952.. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Anexo E: Termo de consentimento livre e esclarecido

4

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

"Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo".Efeitos do treinamento físico e ingestão de vinho tinto na função cognitiva de indivíduos sadios".

Eu discuti com o Dr. ***Protásio Lemos da Luz*** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Anexo F: Questionário clínico

FICHA CLÍNICA

Número do Paciente

EFEITOS DO TREINAMENTO FISÍCO E INGESTÃO DE VINHO TINTO NA FUNÇÃO COGNITIVA DE INDIVÍDUOS SADIOS

Nome do Investigador: _____

Data da Inclusão do paciente no estudo: ____/____/_____

Horário: _____

I. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Sobrenome: _____

Nome: _____

Data Nasc. ___/___/___ Idade: ____ Sexo: ☐ M ☐ F

Raça: _____ Religião: _____

Profissão: _____ Estado Civil: _____

Natural: _____ Procedência: _____

Endereço (Rua, nº): _____

Cidade: _____ Cep: _____

Telefone: _____ - _____

Escolaridade:_____(_____anos completos) Renda Familiar: _____

Vinho Tinto: ☐ Consumo médio/dia: _____

Tempo de Consumo: _____

Bebidas alcóolicas: ☐ Quais: _____

Quantidade consumida/dia: _____

Anexo F: Questionário clínico

QUADRO CLÍNICO

II. FATORES DE RISCO:

Hipertensão	☐	não	☐	sim
Diabetes mellitus	☐	não	☐	sim
Tabagismo	☐	não	☐	sim
Hipercolesterolemia	☐	LDL>130	☐	HDL ↓
Hipertrigliceridemia	☐	não	☐	sim
História Familiar	☐	não	☐	sim
Atividade física	☐	Sedent.	Frequência:_____ duração:_____ tipo:_____	
Depressão	☐	não	☐	sim

Doença aterosclerótica conhecida: _____

Historia de Fobia: _____

Uso de lente corretiva: _____

Outros: _____

III. ANAMNESE:

Angina	☐	não	☐	sim
Dispnéia	☐	não	☐	sim
Palpitações	☐	não	☐	sim
Edema	☐	não	☐	sim
Claudicações:	☐	não	☐	sim

Outros: _____

IV. MEDICAÇÃO EM USO:

_____

_____

Anexo F: Questionário clínico

V. EXAME FÍSICO:

Peso: _____

Altura: _____

IMC: _____

Circunf. Abdominal _____

Circunf. Pélvica _____

Relação quadril/cintura: _____

Pulmões: _____

Coração: _____

Pulsos: _____

Carótidas: _____

Abdomen: _____

Edema: _____

FC: _____ PAS: _____ PAD: _____

Dados relevantes do exame clínico:

_____

_____ _____

_____

_____

_____ _____

Anexo G: Questionário de Escolaridade

AVALIAÇÃO DE ESCOLARIDADE

Perguntas:

1. **Quantos anos o senhor frequentou FORMALMENTE (matrícula formal) a escola?**
   - **ensino fundamental: ___ anos**
   - **ensino médio: ____ anos**
   - **total: _____ anos**
2. **O senhor frequentou a escola na rede pública ou privada (particular)? Quantos anos em cada?**
   - **rede pública: ____ anos**
   - **rede privada (particular): ____ anos**
3. **O senhor fez supletivo? Quanto tempo?**
   - **para ensino fundamental (colocar o tempo):**
   - **para ensino médio (colocar o tempo):**
   - **para ensinos fundamental e médio (colocar o tempo):**
4. **O senhor fez faculdade?**
   - **Curso(s):**
   - **Universidade/Faculdade:**
   - **Tempo de estudo:**
5. **O senhor fez pós-graduação:**
   - **Mestrado (área/tempo):**
   - **Doutorado (área/tempo):**
   - **Pós-doutorado (área/tempo):**

Anexo H: Questionário do consumo de bebida alcoólica e para triagem para síndrome de dependência alcoólica

PERGUNTAS SOBRE INGESTÃO DE BEBIDA ALCOÓLICA

Dose padrão pela OMS: 10 a 12 gramas de etanol/dia
1 taça é aproximadamente 100 ml e equivale a 12 g de etanol na forma de vinho tinto ou espumante;
1 lata é aproximadamente 330 ml e equivale a 12 g de etanol na forma de cerveja;
1 dose de destilado é aproximadamente 30 ml e equivale a 12 g de etanol na forma dessa bebida

	Cerveja/chope	Vinho	Destilados	Dose padrão (álcool puro)
OMS	330 ml	100 ml	30 ml	10-12 g

Figura modificada da presente no sítio eletrônico do Centro de Informações de Saúde e Álcool (CISA): http://www.cisa.org.br/artigo/4405/padroes-consumo-alcool.php

1)Há quanto tempo o senhor ingere vinho tinto? _____anos

2)Qual(is) o(s) tipo(s) de vinho tinto (espécie de uva) o senhor tomou nos **ÚLTIMOS 5 ANOS DA DATA DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO?**

-Primeiro ano* (20__):

-Segundo ano (20__):

-Terceiro ano (20__):

-Quarto ano (20__):

-Quinto ano (20__):

**Primeiro ano = ano da realização da primeira avaliação; Segundo ano = ano anterior ao ano da primeira avaliação e assim sucessivamente.*

Anexo H: Questionário do consumo de bebida alcoólica e para triagem para síndrome de dependência alcoólica

3)Qual a estimativa da dose diária média de consumo de vinho tinto contando **TODOS OS ANOS DESDE QUE O SENHOR COMEÇOU A CONSUMIR ESSA BEBIDA? (taças/dia)**

TAÇAS/DIA	**CONSUMO MÉDIO***
Até 2 taças de vinho tinto/dia	
Mais de 2 taças de vinho tinto/dia	
Qual a dose aproximada ? (taças/dia)	

** preencher com "X" na linha condizente, bem como informar a dose diária aproximada na última linha.*

4)Consumindo a dose referida na questão anterior, o senhor deixa de realizar adequadamente algumas das seguintes atividades:

( ) atividades realizadas na sua profissão

( ) atividades intelectuais

( ) atividades domésticas normalmente realizadas

( ) interação com amigos e familiares (por ficar mais agressivo ou emotivo)

5)Qual a dose diária que o senhor consumiu de vinho tinto nos **ÚLTIMOS 5 ANOS DA DATA DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO?**

TAÇAS/DIA	**1º ano (20)**	**2º ano (20)**	**3º ano (20)**	**4º ano (20)**	**5º ano (20)**
Segunda-feira	taças	taças	taças	taças	taças
Terça-feira	taças	taças	taças	taças	taças
Quarta-feira	taças	taças	taças	taças	taças
Quinta-feira	taças	taças	taças	taças	taças
Sexta-feira	taças	taças	taças	taças	taças
Sábado	taças	taças	taças	taças	taças
Domingo	taças	taças	taças	taças	taças
Dose diária média	taças	taças	taças	taças	taças

5.A)Qual dose máxima diária o senhor chegou a consumir de vinho tinto? (taças/dia). Por quanto tempo?

5.B)Qual a dose mínima diária o senhor chegou a consumir de vinho tinto?(taças/dia). Por quanto tempo?

5.C)Está progressivamente aumentando a dose de consumo diário de vinho tinto nos **ÚLTIMOS 5 ANOS DA DATA DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO?** Se sim, qual o motivo?

Anexo H: Questionário do consumo de bebida alcoólica e para triagem para síndrome de dependência alcoólica

5.D)Está progressivamente reduzindo a dose de consumo diário de vinho tinto nos **ÚLTIMOS 5 ANOS DA DATA DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO**? Se sim, qual o motivo?

5.E)A dose de consumo diário de vinho tinto está estável nos **ÚLTIMOS 5 ANOS DA DATA DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO**?

6)Nos **ÚLTIMOS 5 ANOS DA DATA DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO**, o senhor consumiu outro tipo de bebida alcoólica além do vinho tinto? (SIM ou NÃO)

(?) **CERVEJA** – (dose em latas/**SEMANA**)

LATAS/SEMANA	1º ano (20)	2º ano (20)	3º ano (20)	4º ano (20)	5º ano (20)
Até 14 latas de cerveja/semana	latas	latas	latas	latas	latas
Acima de 14 latas de cerveja/semana	latas	latas	latas	latas	latas
Qual a dose aproximada ? (latas/semana)	latas	latas	latas	latas	latas

_____

(?) **ESPUMANTE** – (dose em taças/**SEMANA**)

TAÇAS/SEMANA	1º ano (20)	2º ano (20)	3º ano (20)	4º ano (20)	5º ano (20)
Até 14 taças/semana	taças	taças	taças	taças	taças
Acima de 14 taças/semana	taças	taças	taças	taças	taças
Qual a dose aproximada ? (taças/semana)	taças	taças	taças	taças	taças

_____

VINHO BRANCO – (dose em taças/**SEMANA**)

TAÇAS/SEMANA	1º ano (20)	2º ano (20)	3º ano (20)	4º ano (20)	5º ano (20)
Até 14 taças/semana	taças	taças	taças	taças	taças
Acima de 14 taças/semana	taças	taças	taças	taças	taças
Qual a dose aproximada ? (taças/semana)	taças	taças	taças	taças	taças

Anexo H: Questionário do consumo de bebida alcoólica e para triagem para síndrome de dependência alcoólica

(7) **WHISKY, PINGA, VODKA, LICOR** – medida (dose de destilado/**SEMANA**)

DOSES/SEMANA	1º ano (20)	2º ano (20)	3º ano (20)	4º ano (20)	5º ano (20)
Até 14 doses/semana	doses	doses	doses	doses	doses
Acima de 14 doses/semana	doses	doses	doses	doses	doses
Qual a dose aproximada ? (doses/semana)	doses	doses	doses	doses	doses

7) Nos **ÚLTIMOS 5 ANOS DA DATA DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO**, o senhor apresentou intoxicação alcoólica aguda ("ficou bêbado")? Quantas vezes isso aconteceu?

-Primeiro ano (20__):

-Segundo ano (20__):

-Terceiro ano (20__):

-Quarto ano (20__):

-Quinto ano (20__):

8) O senhor tem ou teve algum problema de saúde, familiar ou profissional relacionado ao seu hábito de consumir vinho tinto ou outra bebida alcoólica nos **ÚLTIMOS 5 ANOS DA DATA DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO?** Qual(ais)?

-Primeiro ano (20__):

-Segundo ano (20__):

-Terceiro ano (20__):

-Quarto ano (20__):

-Quinto ano (20__):

9) O senhor tem dificuldade em ficar sem consumir vinho tinto ou outra bebida alcoólica?

10) Caso fique sem consumir vinho tinto ou outra bebida alcoólica por mais de 2 dias, o senhor apresenta uma necessidade intensa para consumir esse tipo de bebida?

Anexo H: Questionário do consumo de bebida alcoólica e para triagem para síndrome de dependência alcoólica

11) Caso fique sem consumir vinho tinto ou outra bebida alcoólica por mais de 2 dias, o senhor apresenta inquietação atípica com aumento dos batimentos do coração ou sudorese excessiva?

12) O senhor se sente dependente da bebida alcoólica?

Anexo I: Classificação socioeconômica pelos critérios ABIPENE

2

NOME:_____

CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA

a) Instrução do Participante (você)

( ) analfabeto/primário completo
( ) primário completo/ginasial incompleto
( ) ginasial completo/colegial incompleto
( ) colegial completo/superior incompleto
( ) superior completo

Instrução do chefe da família

( ) analfabeto/primário completo
( ) primário completo/ginasial incompleto
( ) ginasial completo/colegial incompleto
( ) colegial completo/superior incompleto
( ) superior completo

b) Itens de conforto Familiar - critério ABIPENE

Ítens de posse	**Não tem**	**Quantidade possuída**					
	0	1	2	3	4	5	6 e +
automóvel							
televisor em cores							
rádio (excluindo o do carro)							
banheiro							
empregada mensalista							
aspirador de pó							
máquina de lavar roupa							
vídeo cassete / DVD							
geladeira comum ou c/ freezer							

Anexo J: Índice de lateralidade

4

Questionário de Lateralidade – V. 1.0

Nome:_____
Data de nascimento: ___/___/___ Sexo:_____

Indique a preferência do uso das mãos nas seguintes atividades, colocando + na coluna apropriada. Quando a preferência for importante a ponto de você utilizar a **outra mão se somente for forçado, assinale ++**. Se não houver preferência por qualquer uma das mãos, assinale + nas duas colunas.

Algumas atividades requerem as duas mãos, neste caso, a questão é em relação à parte da atividade explicitada entre parênteses.

Tente responder todas as questões e somente deixe em branco caso você não tenha absolutamente nenhuma experiência com o objeto da tarefa descrita.

		Direita	Esquerda
1	Escrever		
2	Desenhar		
3	Arremessar		
4	Tesoura		
5	Escova de dente		
6	Faca (sem garfo)		
7	Colher/garfo		
8	Vassoura		
9	Acender um fósforo		
10	Abrir uma caixa (tampa)		
i	Qual o pé você usa para chutar ?		
ii	Qual o olho você usa, se forçado a usar somente um ?		

I.L.		Decil	

Anexo K: Inventário de Beck

5

INVENTÁRIO DE BECK

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor leia cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreva como você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo ao lado da afirmativa que tiver selecionado.
Se várias afirmativas no grupo parecem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas.
Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha.

---

1)
0 Não me sinto triste.
l Sinto-me triste.
2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
3 Estou tão triste e infeliz que não posso agüentar.

---

2)
0 Não estou particularmente desencorajado quanto ao futuro.
l Sinto-me desencorajado quanto ao futuro.
2 Sinto que não tenho nada por que esperar.
3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

---

3)
0 Não me sinto fracassado.
l Sinto que falhei mais do que o indivíduo médio.
2 Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos.
3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.

---

4)
0 Obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer.
l Não gosto das coisas da maneira como costumava gostar.
2 Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma.
3 Estou insatisfeito ou entediado o tempo todo.

---

5)
0 Não me sinto particularmente culpado.
l Sinto-me culpado boa parte do tempo.
2 Sinto-me muito culpado a maior parte do tempo.
3 Sinto-me culpado o tempo todo.

---

6)
0 Não sinto que esteja sendo punido.
1 Sinto que posso ser punido.
2 Sinto que estou sendo punido.

---

7)
0 Não me sinto desapontado comigo mesmo.
l Sinto-me desapontado comigo mesmo.
2 Sinto-me aborrecido comigo mesmo.
3 Eu me odeio.

---

8)
0 Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.
l Critico minhas fraquezas ou erros.
2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
3 Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem.

---

9)
0 Não tenho nenhum pensamento a respeito de matar.
l Tenho pensamentos sobre me matar mas não os levaria adiante.
2 Gostaria de matar.
3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.

Anexo K: Inventário de Beck

6

I0) 0 Não costumo chorar mais que o habitual.
l Choro mais agora do que costumava fazer.
2 Atualmente choro o tempo todo.
3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.

II) 0 Não me irrito mais agora que em qualquer outra época.
l Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente sinto-me irritado todo tempo.
3 Absolutamente não me irrito com as coisas que costumavam irritar-me.

12) 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
l Interesso-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

I3) 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em qualquer outra época.
l Adio minhas decisões mais do que costumava.
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões mais do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.

I4) 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
l Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Sinto mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Considero-me feio.

I5) 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
l Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

I6) 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
l Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo l ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir.

I7) 0 Não fico mais cansado que o hábito.
l Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

I8) 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
l Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.

I9) 0 Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente.
l Perdi mais de 2,5 Kg.
2 Perdi mais de 5,o Kg
3 Perdi mais de 7,5

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos:( ) Sim ( ) Não.

Anexo K: Inventário de Beck

7

20) 0 Não me preocupo mais de hábito com minha saúde.
1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições no estômago ou prisões de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais que isso.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21) 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

TOTAL: _____

Anexo L: Questionário de segurança do InRad

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE RADIOLOGIA - InRad
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - CEP 05403-900 - SÃO PAULO - SP

NOME SOCIAL:_____

ENTREVISTA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

IDADE: ___ anos **PESO:** ___Kg **Altura:** ___ **Sexo:** ☐ F ☐ M

Anestesia: Sim ☐ Não ☐ Ramal: _____

Tipo de Precaução: Contato ☐ Respiratório ☐

Preencher quando não houver etiqueta do paciente (LEGÍVEL)

Paciente:_____

Registro:_____ DN.___/___/___ Id:___ anos

Data do exame:___/___/201___ Horário: ___:___

Paciente: SUS ☐ Saúde Suplementar ☐
Internado ☐ Ambulatorial ☐

1. ITENS DE SEGURANÇA:	Sim	Não	
Marcapasso Cardíaco	☐	☐	
Clip de aneurisma	☐	☐	Marca: Quando Colocou?
Coopera para a realização do exame	☐	☐	Motivo:
Diabetes Mellitus	☐	☐	Uso de Bomba de Insulina?
Hipertenso Arterial Sistêmica	☐	☐	
Alergia a algum medicamento	☐	☐	**Qual?**
Insuficiência Renal Aguda ou Crônica	☐	☐	Faz diálise? Próxima Diálise: / /
Já fez uso de contraste?	☐	☐	Quando: Qual:
Apresentou reação alérgica?	☐	☐	**Qual?**
Possui problemas respiratórios?	☐	☐	Qual:
Mulheres: Pode estar Grávida ou está grávida?	☐	☐	Há quantas semanas:
Está amamentando	☐	☐	Há quanto tempo:
Válvula Cerebrais	☐	☐	Regulável ☐ Não regulável ☐
Prótese	☐	☐	Peniana ☐ Ouvido☐ Ocular ☐ Ortodôntica☐
Prótese Ortopédicas	☐	☐	ATQ ☐ Direito☐ Esquerdo☐ Outros☐
Ferimentos	☐	☐	Serra☐ Farpas Metálicas☐ Estilhaço☐ Arma de Fogo☐
Expansor mamário	☐	☐	
Agulhas, Pontos de Acupuntura, Traqueostomia Metálica	☐	☐	
Tatuagem,Maquiagem Definitiva	☐	☐	Local: Quando?
Piercing	☐	☐	Local:
Lesão na pele	☐	☐	Local: Aspecto:

Estou ciente das informações acima e declaro que são verdadeiras.
Assinatura do Paciente e/ou responsável legal:

2. ADMISSÃO DA ENFERMAGEM

Hora:	Pulseira Identificação	Jejum	Acompanhante:
Acordado	Colaborativo	**Sonolento**	**Vulnerável (Agitado)**
Obeso	**Déficit Visual**	**Tratamento RDT/Qt**	**Dor**
Deambula	Acamado	Cadeirante	**Deambula com auxílio**
Ar Ambiente	Cateter de O^2 ____L/min.	Nebulização ____L/min.	Máscara de Venturi ____L/min.
Traqueostomia	Intubação Oro Traqueal	Ventilação Mecânica	Gastrostomia
Sonda Nasoenteral	Sonda Nasogástrica	**Sonda Vesical de Demora**	Em uso de Fralda
Não possui drenos	Dreno Abdominal	Dreno de Tórax	
Sem acesso venoso	Acesso Venoso Periférico:	Acesso Central em:	**PICC:**

Obs: Ao assinalar algum item em negrito, comunicar ao Enfermeiro.

_____
(Carimbo/Assinatura Te/Ax. de Enfermagem)

Observação do Enfermeiro:

_____
(Carimbo/Assinatura Enfermeiro)

3. INÍCO DO EXAME ÀS ____:____ **hs.** **TÉRMINO ÀS** ____:____ **hs** (Carimbo/Assinatura)
4. EXAME REALIZADO NO EQUIPAMENTO:_____ **POR:**_____ (Carimbo/Assinatura)

ENTREVISTA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA Página 1 de 2 **MODELO PILOTO Nº 016 – 05/2016**

Anexo M: Escala Visual Analógica de Humor

1

V A M S – Pré

Nome: ..... Ho rário: .... horas .... min. Data: ..../..../.....

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo e marque cada linha com um traço vertical no ponto que melhor descreve seus sentimentos. O centro de cada linha indica como você habitualmente se encontra e as extremidades indicam o máximo de cada condição.

ALERTA	_____	SONOLENTO
CALMO	_____	AGITADO
FORTE	_____	FRACO
CONFUSO	_____	COM IDÉIAS CLARAS
ÁGIL	_____	DESAJEITADO
APÁTICO	_____	DINÂMICO
SATISFEITO	_____	INSATISFEITO
PREOCUPADO	_____	TRANQUILO
RACIOCÍNIO DIFÍCIL	_____	PERSPICAZ
TENSO	_____	RELAXADO
ATENTO	_____	DISTRAÍDO
INCAPAZ	_____	CAPAZ
ALEGRE	_____	TRISTE
HOSTIL	_____	AMISTOSO
INTERESSADO	_____	DESINTERESSADO
RETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL

Anexo M: Escala Visual Analógica de Humor

8

V A M S pós

Nome: ..... Ho rário: .... horas .... min. Data: ..../..../.....

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo e marque cada linha com um traço vertical no ponto que melhor descreve seus sentimentos. O centro de cada linha indica como você habitualmente se encontra e as extremidades indicam o máximo de cada condição.

ALERTA	_____	SONOLENTO
CALMO	_____	AGITADO
FORTE	_____	FRACO
CONFUSO	_____	COM IDÉIAS CLARAS
ÁGIL	_____	DESAJEITADO
APÁTICO	_____	DINÂMICO
SATISFEITO	_____	INSATISFEITO
PREOCUPADO	_____	TRANQUILO
RACIOCÍNIO DIFÍCIL	_____	PERSPICAZ
TENSO	_____	RELAXADO
ATENTO	_____	DISTRAÍDO
INCAPAZ	_____	CAPAZ
ALEGRE	_____	TRISTE
HOSTIL	_____	AMISTOSO
INTERESSADO	_____	DESINTERESSADO
RETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL