**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA**

MARIA IZAURA SEDOGUTI SCUDELER AGNOLLITTO

**Influência do fluxo sanguíneo cerebral na perda volumétrica
encefálica relacionada à Doença de Alzheimer**

**Ribeirão Preto
2021**

MARIA IZAURA SEDOGUTI SCUDELER AGNOLLITTO

**Influência do fluxo sanguíneo cerebral na perda volumétrica
encefálica relacionada à Doença de Alzheimer**

“Versão corrigida”

Tese de Doutorado apresentada a Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do Título de Doutor
em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Julio Cesar Moriguti

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Agnollitto, Maria Izaura Sedoguti Scudeler

Influência do fluxo sanguíneo cerebral na perda volumétrica encefálica relacionada à Doença de Alzheimer.

79p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientador: Moriguti, Julio Cesar.

1. Doença de Alzheimer. 2. Comprometimento Cognitivo Leve. 3. Imagem por Ressonância Magnética.
4. *Arterial Spin Labeling*. 5. Fluxo Sanguíneo Cerebral.
6. Atrofia Encefálica.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnollitto

Título: "Influência do fluxo sanguíneo cerebral na perda volumétrica encefálica relacionada à Doença de Alzheimer"

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

Orientador: Prof. Dr. Julio Cesar Moriguti

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese aos meus pais, José Fernandes Scudeler (*in memoriam*) e Eunice Miyoko Sedoguti Scudeler, e meus irmãos, Carlos, Fátima, Letícia e Lucas, que sempre estiveram ao meu lado, mesmo que fisicamente distantes em alguns momentos, acompanhando a minha trajetória e incentivando o meu crescimento pessoal e profissional. Sem eles eu não seria quem sou hoje.

Dedico também aos meus sogros, Paulo Agnollitto Netto e Maria Inês Silveira de Moraes Agnollitto, que seguem me apoiando em todos os momentos sempre com carinho e dedicação.

E principalmente ao meu marido, Paulo Moraes Agnollitto, fonte de inspiração e admiração acadêmica, profissional e pessoal. Sempre me incentivando a ser uma pessoa melhor.

Por fim, a minha filha do coração, Margot, pela companhia adorável em todos os momentos.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador, Professor Doutor Julio Cesar Moriguti, geriatra brilhante, que me ensinou grande parte dos meus conhecimentos em Geriatria. Sempre presente, guiando e aconselhando, não somente na execução desta pesquisa e desenvolvimento da tese, mas também na minha carreira profissional.

Muito obrigada por sempre acreditar no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Antônio Carlos dos Santos pela coorientação na pesquisa, sem a qual não seria possível o desenvolvimento desta tese.

À equipe do InBrain, especialmente a Professora Doutora Renata Ferranti Leoni que sempre esteve disponível, desde a idealização até execução e finalização, sempre com muita paciência.

À Doutora Maria Paula Foss, que também esteve presente e disponível na idealização, execução e finalização, sempre com muita dedicação e seriedade.

Aos Professores Doutores Eduardo Ferrioli e Nereida Kilza da Costa Lima, que contribuíram de forma determinante para minha formação como geriatra.

Aos colegas do Hospital Estadual de Ribeirão Preto, sempre me apoiando nos momentos mais difíceis dessa jornada.

Aos colegas técnicos da Ressonância Magnética, sem os quais não conseguiria ter realizado os exames da pesquisa.

Aos paciente e familiares/cuidadores que possibilitaram o desenvolvimento da pesquisa e que são minha fonte de inspiração para seguir melhorando o conhecimento técnico e científico, para proporcionar melhores condições e principalmente qualidade de vida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código Financiamento 001.

Compreendi que, sem o amor, todas as obras são
nada, mesmo as mais brilhantes.

Santa Teresinha

RESUMO

AGNOLLITTO, M.I.S.S. **Influência do fluxo sanguíneo cerebral na perda volumétrica encefálica relacionada à Doença de Alzheimer.** 2021. 79f. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introdução: O aumento da expectativa de vida, decorrente do desenvolvimento socioeconômico e avanços na medicina, tem levado ao rápido envelhecimento populacional em todo o mundo. O impacto desse processo sobre a saúde é observado no aumento de doenças crônico-degenerativas incluindo a demência, cuja principal etiologia é a Doença de Alzheimer (DA), uma alteração neurodegenerativa primária, progressiva e irreversível, que leva ao declínio cognitivo e funcional. Os principais marcadores fisiopatológicos são as placas amiloides extracelulares e os emaranhados neurofibrilares intracelulares que causam neurodegeneração. Estudos têm evidenciado a importância de alterações vasculares no estabelecimento da fisiopatologia, sendo que o exame de Imagem por Ressonância Magnética (IRM) do encéfalo pode fornecer dados relacionados tanto ao fluxo sanguíneo cerebral (FSC) quanto ao volume encefálico, podendo se tornar um importante biomarcador ao evidenciar alterações em fases precoces da DA, como na fase prodrômica de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), permitindo melhor esclarecimento da fisiopatologia e estudo de novas terapias modificadoras da doença. **Objetivo:** Visto que a atrofia encefálica é um importante biomarcador de neurodegeneração na DA, o presente estudo foi realizado a fim de verificar a correlação entre atrofia e FSC nos pacientes com diagnóstico de CCL e DDA fase leve, com o objetivo de evidenciar se as alterações no FSC podem ser consideradas possíveis biomarcadores vasculares no diagnóstico da DA. **Materiais e Métodos:** Foram avaliados 42 idosos acima de 60 anos, sendo 11 voluntários saudáveis, 16 com diagnóstico de CCL e 15 com diagnóstico de DDA fase leve. Todos foram submetidos a avaliação neuropsicológica para alocação no grupo correto. Posteriormente foram adquiridas imagens do encéfalo em equipamento de Ressonância Magnética de 3 Teslas para obtenção de dados qualitativos (*Medial Temporal Atrophy* – MTA, *Entorhinal Cortex Atrophy* – ERICA, *Posterior Cortical Atrophy* – PCA e Fazekas) e quantitativos (volume dos hipocampus, Índice de Assimetria dos hipocampus, volume das substâncias branca e cinzenta, volume do fluido cerebrospinal), incluindo FSC medido por meio de *Arterial Spin Labeling* (ASL). **Resultados:** Com relação aos dados qualitativos, quando comparado o grupo CCL com o controle, observou-se diferença com relação a MTA esquerdo (OR 9,63; $p=0,02$), MTA direito (OR 6,14; $p=0,04$), ERICA esquerdo (OR 9,09; $p=0,04$) e Fazekas (OR 6,92; $p=0,04$). Com relação aos dados quantitativos, quando comparado o grupo controle com DDA fase leve, observou-se diferença com relação a volume de substância branca (diferença estimada de 82442mm³; IC 1035,99 – 163848,00; $p=0,04$). Quando comparado o grupo CCL com o controle, observou-se redução no FSC normalizado nas seguintes regiões: cíngulo posterior esquerdo (diferença estimada de -0,38; $p=0,02$), cíngulo posterior direito (diferença estimada de -0,45; $p=0,02$) e precuneo direito (diferença estimada de -0,28; $p<0,01$); e aumento de FSC normalizado no polo temporal superior direito (diferença estimada de 0,22; $p=0,03$). Observou-se também que no grupo CCL, quanto menor o volume da substância cinzenta menor o FSC no cíngulo posterior esquerdo; assim como quanto maior o volume de fluido cerebrospinal, consequente à redução volumétrica

encefálica, maior o FSC no polo temporal superior direito. **Discussão:** O hipocampo e o córtex entorrinal são as estruturas que apresentam alterações precoces associadas ao processo de neurodegeneração e por isso já podem ser visualizadas em pacientes com diagnóstico de CCL sendo documentadas por maiores escores em MTA e ERICA. O grupo controle apresentou volume de substância branca maior que o grupo DDA fase leve, tal achado pode estar associado a atrofia cortical com desmielinização das fibras. Com relação aos dados quantitativos de FSC normalizados, quando comparado o grupo CCL com o grupo controle, o primeiro apresentou redução do FSC nas regiões do cíngulo posterior esquerdo, cíngulo posterior direito e precúneo direito que podem estar associadas ao processo de neurodegeneração; além de aumento de FSC no polo temporal superior direito que pode estar associado a mecanismos compensatórios à neurodegeneração. No grupo CCL, observou-se que quanto menor o volume da substância cinzenta, menor o FSC no cíngulo posterior esquerdo. Nesse mesmo grupo, quanto maior o volume de fluido cerebroespinal, consequente à redução volumétrica encefálica, maior o FSC no polo temporal superior direito. Alterações no FSC aparecem no início da progressão da DA, na fase prodrômica de CCL. **Conclusão:** O estudo demonstrou que nos pacientes com diagnóstico de CCL, a redução de FSC no cíngulo posterior esquerdo apresentou correlação com atrofia da substância cinzenta, assim como o aumento de FSC no polo temporal superior direito apresentou correlação com aumento de fluido cerebroespinal, evidenciando a provável influência do FSC na atrofia encefálica relacionada à DA. Em conjunto, estes achados posicionam o FSC como um possível biomarcador vascular para diagnósticos da DA em fases precoces.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Comprometimento Cognitivo Leve, Imagem por Ressonância Magnética, *Arterial Spin Labeling*, Fluxo Sanguíneo Cerebral, Atrofia Encefálica.

ABSTRACT

AGNOLLITTO, M.I.S.S. **Influence of cerebral blood flow on volumetric loss related to Alzheimer's Disease.** 2021. 79f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introduction: The increase in life expectancy, resulting from socioeconomic development and advances in medicine, has led to a rapid population aging around the world. The impact of this process on health is observed in the increase in chronic degenerative diseases, including dementia, whose main etiology is Alzheimer's Disease (AD), a primary, progressive and irreversible neurodegenerative disorder that leads to cognitive and functional decline. The main pathophysiological markers are extracellular amyloid plaques and intracellular neurofibrillary tangles that cause neurodegeneration. Studies have shown the importance of vascular changes in the establishment of pathophysiology, and Magnetic Resonance Imaging (MRI) examination of the brain can provide data related to both cerebral blood flow (CBF) and brain volume, and may become an important biomarker by showing changes in early stages of AD, such as in the prodromal stage of Mild Cognitive Impairment (MCI), allowing for better clarification of the pathophysiology and study of new therapies that modify the disease. **Objective:** Since brain atrophy is an important biomarker of neurodegeneration in AD, the present study was carried out in order to verify the correlation between atrophy and CBF in patients diagnosed with MCI and mild phase ADD, in order to demonstrate whether changes in CBF can be considered as possible vascular biomarkers in the diagnosis of the DA continuum. **Materials and Methods:** Forty-two elderly over 60 years of age were evaluated, being 11 healthy volunteers, 16 MCI and 15 mild ADD. All underwent neuropsychological assessment for allocation in the correct group. Subsequently, images of the brain were acquired in 3 Teslas MRI equipment to obtain qualitative data (Medial Temporal Atrophy – MTA, Entorhinal Cortex Atrophy – ERICA, Posterior Cortical Atrophy – PCA and Fazekas) and quantitative data (hippocampal volume, hippocampal Asymmetry Index, gray and white matter volume, cerebrospinal fluid volume), including CBF measured with Arterial Spin Labeling (ASL). **Results:** Regarding qualitative data, when comparing MCI with control, there was a difference in left MTA (OR 9.63; $p=0.02$), right MTA (OR 6.14; $p=0.04$), left ERICA (OR 9.09; $p=0.04$) and Fazekas (OR 6.92; $p=0.04$). Regarding quantitative data, when comparing control with mild ADD, there was a difference in volume of white matter (estimated difference 82442mm^3 ; CI 1035.99 – 163848.00; $p=0.04$). When comparing MCI with control, a reduction in normalized CBF was observed in the following regions: left posterior cingulate (estimated difference -0.38; $p=0.02$), right posterior cingulate (estimated difference -0.45; $p=0.02$) and right precuneu (estimated difference -0.28; $p<0.01$); and increase in normalized CBF in the right upper temporal pole (estimated difference 0.22; $p=0.03$). It was also observed that in MCI, the smaller the gray matter volume, the smaller the CBF in the left posterior cingulate; as well as the greater the cerebrospinal fluid volume, consequent to the encephalic volumetric reduction, the greater the CBF in the right superior temporal pole. **Discussion:** Hippocampus and entorhinal cortex are the structures that present early changes associated with the neurodegeneration process and therefore can already be seen in patients with MCI, being documented by higher scores in MTA and ERICA. Controls had a greater volume of white matter than mild ADD, such finding may be associated with cortical atrophy with demyelination of fibers. Regarding

quantitative data of normalized CBF, when compared MCI with control, the former presented a reduction in the CBF in the following regions: left posterior cingulate, right posterior cingulate and right precuneu, which may be associated with the neurodegeneration process; in addition to an increase in CBF in the right upper temporal pole, which may be associated with compensatory mechanisms for neurodegeneration. In MCI, it was observed that the smaller the gray matter volume, the smaller the CBF in the left posterior cingulate. In this same group, the greater the volume of cerebrospinal fluid, resulting from the encephalic volume reduction, the greater the CBF in the right upper temporal pole. Changes in CBF appear early in AD progression, in the prodromal phase of MCI. **Conclusion:** The study demonstrated that in patients with MCI, the reduction of CBF in the left posterior cingulate correlated with gray matter atrophy, as well as the increase of CBF in the right upper temporal pole correlated with an increase in cerebrospinal fluid, demonstrating the likely influence of CBF in AD related brain atrophy. Together, these findings position the CBF as a possible vascular biomarker for early-stage AD diagnoses.

Keywords: Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Magnetic Resonance Imaging, Arterial Spin Labeling, Cerebral Blood Flow, Brain Atrophy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mapas de FSC na substância cinzenta do encéfalo total de voluntário do grupo controle (homem, 79 anos, FSC 41,1 mL/100g/min) e pacientes com diagnóstico de CCL (homem, 70 anos, FSC 34,6 mL/100g/min) e DDA fase leve (homem, 75 anos, FSC 40,9 mL/100g/min).45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Boxplot representando a comparação do volume de substância branca (mm ³) entre os grupos.....	48
Gráfico 2. Boxplot representando a comparação do FSC no cíngulo posterior esquerdo entre os grupos.....	50
Gráfico 3. Boxplot representando a comparação do FSC no cíngulo posterior direito entre os grupos.....	50
Gráfico 4. Boxplot representando a comparação do FSC no precúneo direito entre os grupos.....	51
Gráfico 5. Boxplot representando a comparação do FSC no polo temporal superior direito entre os grupos.....	51
Gráfico 6. Matriz de Correlação de Spearman – amostra total.....	52
Gráfico 7. Matriz de Correlação de Spearman – grupo controle	53
Gráfico 8. Matriz de Correlação de Spearman – grupo CCL.....	54
Gráfico 9. Matriz de Correlação de Spearman – grupo DDA fase leve	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos indivíduos da amostra	40
Tabela 2 – Dados da avaliação inicial.....	41
Tabela 3 – Concordância intra-examinador – dados qualitativos.....	41
Tabela 4 – Concordância entre-examinadores – dados qualitativos.....	42
Tabela 5 – Dados qualitativos do examinador 1	43
Tabela 6 – Dados quantitativos de IRM do encéfalo.....	44
Tabela 7 – Dados quantitativos de FSC normalizados	45
Tabela 8 – Comparação dos dados qualitativos	46
Tabela 9 – Comparação dos dados quantitativos	47
Tabela 10 – Comparação dos dados quantitativos de FSC normalizados.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

ANCOVA	Análise de Covariância
APOE	Apolipoproteína E
ASL	<i>Arterial Spin Labeling</i>
β A	Beta amiloide
CASL	<i>Contínua Arterial Spin Labeling</i>
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CDR	<i>Clinical Dementia Ratio</i>
CDR-SOB	<i>Clinical Dementia Ratio – Sum Of Box</i>
DA	Doença de Alzheimer
DDA	Demência devido à Doença de Alzheimer
DE	Diferença Estimada
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	Desvio Padrão
ϵ 4	Épsilon 4
EDG	Escala de Depressão Geriátrica
ERICA	<i>Entorhinal Cortex Atrophy</i>
FA	Fibrilação Atrial
FDG	Fluorodesoxiglicose
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
FV	Fluência Verbal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IC	Intervalo de Confiança
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MEEM	Mini Exame da Estado Mental
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MTA	<i>Medial Temporal Atrophy</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASL	<i>Pulsada Arterial Spin Labeling</i>
PCA	<i>Posterior Cortical Atrophy</i>
pCASL	<i>Pseudocontínua Arterial Spin Labeling</i>
PLD	<i>Post-Labeling Delay</i>
PPA	Proteína Precursora Amiloide
PSEN	Presenilina
RF	Radiofrequência
TBG	Tabagismo
TDR	Teste do Desenho do Relógio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 Doença de Alzheimer	19
1.1.1 Visão geral	19
1.1.2 Fatores de risco.....	19
1.1.3 Fisiopatologia	20
1.1.4 Quadro clínico	21
1.1.5 Diagnóstico.....	23
1.1.6 Tratamento	24
1.2 Biomarcadores	27
1.2.1 Fluxo Sanguíneo Cerebral.....	28
1.3 Imagem por Ressonância Magnética	29
1.3.1 <i>Arterial Spin Labeling</i>	31
1.4 Justificativa.....	32
 2 OBJETIVOS.....	 33
2.1 Objetivo geral	33
2.2 Objetivos específicos	33
 3 MATERIAIS E MÉTODOS	 34
3.1 Desenho do estudo	34
3.2 Casuística.....	34
3.3 Avaliação Neuropsicológica	35
3.4 Aquisição, avaliação e processamento das imagens	36
3.4.1 Análise dos dados de IRM.....	37
3.5 Análise Estatística	38
 4 RESULTADOS.....	 40
4.1 Descrição da amostra	40
4.2 Dados qualitativos de IRM do encéfalo	41
4.3 Dados quantitativos de IRM do encéfalo.....	44
4.4 Comparação dos dados qualitativos entre os grupos.....	45
4.5 Comparação dos dados quantitativos entre os grupos	47

4.6 Correlação dos dados de atrofia e FSC entre os grupos	52
5 DISCUSSÃO	56
6 LIMITAÇÕES	61
7 CONCLUSÕES	62
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS	73
Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP	73
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	76
Anexo C – Comprovante de Submissão do artigo.....	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Alzheimer

1.1.1 Visão geral

O aumento da expectativa de vida, decorrente do desenvolvimento socioeconômico e avanços na medicina, tem levado ao rápido envelhecimento populacional em todo o mundo, incluindo o Brasil. O impacto desse processo sobre a saúde é observado no aumento de doenças crônico-degenerativas, sendo a demência uma das mais importantes, por causar perda progressiva de autonomia e independência, tornando-se um problema para o indivíduo, suas famílias e para a saúde pública (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018). Estima-se que, atualmente, cerca de 50 milhões de pessoas vivem com demência em todo mundo, sendo que esse número pode triplicar até 2050 (TIWARI et al., 2019).

A demência é um transtorno caracterizado por declínio cognitivo progressivo, grave o suficiente para reduzir a funcionalidade, ou seja, a capacidade de realizar as atividades diárias habituais. Pode comprometer os diversos domínios cognitivos como memória, linguagem, atenção, função executiva, aprendizagem, habilidade visuoespacial e pensamento abstrato (MCKHANN et al., 2011).

A etiologia mais comum de demência, responsável por 60 a 80% dos casos, é a Doença de Alzheimer (DA), uma alteração neurodegenerativa primária, progressiva e irreversível, que causa declínio cognitivo, particularmente na memória, e funcional. Sua prevalência aproximadamente dobra a cada 5 anos em indivíduos de 65 a 85 anos (“2020 Alzheimer’s disease facts and figures”, 2020).

1.1.2 Fatores de risco

A Demência devido à Doença de Alzheimer (DDA) pode se manifestar de forma precoce, em indivíduos com menos de 65 anos, o que representa menos de 5% dos casos. Nesses pacientes observa-se importante papel das mutações genéticas na proteína precursora amiloide (PPA) no cromossomo 21, presenilina 1 (PSEN1) no cromossomo 14 ou presenilina 2 (PSEN2) no cromossomo 1, que induzem acúmulo de peptídeo beta amiloide (β A) (MENDEZ, 2017) (LOY et al., 2014).

A forma mais prevalente da doença é a esporádica, de início tardio, que ocorre em indivíduos com mais de 65 anos, causada por associação complexa de fatores genéticos e ambientais. Diversas alterações genéticas foram descritas como fatores de risco, sendo que alterações no gene da apolipoproteína E (ApoE), em particular o alelo épsilon 4 ($\epsilon 4$), estão associadas a maior risco, por interferirem na depuração do peptídeo βA (VERGHESE; CASTELLANO; HOLTZMAN, 2011). Os indivíduos que herdam uma cópia do alelo $\epsilon 4$ têm risco cerca de três a quatro vezes maior de desenvolver a doença, sendo que naqueles que herdam dois desses alelos o risco passa a ser de oito a doze vezes maior (LOY et al., 2014). Estudos epidemiológicos evidenciam como principais fatores de risco ambientais o baixo nível de escolaridade, baixo nível de atividade cognitiva e física, assim como tabagismo, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e *diabetes mellitus* não controlados (XU et al., 2015). Revisões e meta-análises recentes incorporaram também como fatores de risco a deficiência auditiva, depressão, isolamento social, consumo excessivo de álcool, lesão cerebral traumática e poluição do ar (LIVINGSTON et al., 2020).

Anos adicionais de escolaridade, atividade cognitiva e social estimulantes induzem à criação de uma ‘reserva cognitiva’, ou seja, o cérebro passa a ter capacidade de fazer uso flexível e eficiente de redes cognitivas, apesar das alterações fisiopatológicas e estruturais; por esse motivo, baixo nível de escolaridade e de atividades cognitivas e sociais são fatores de risco importantes (STERN et al., 2018).

Os mecanismos pelos quais os fatores de risco influenciam na DA ainda não estão bem estabelecidos, mas acredita-se que eles levem ao desenvolvimento e estabelecimento das alterações fisiopatológicas (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018).

1.1.3 Fisiopatologia

Os principais marcadores fisiopatológicos da DA são as placas amiloides extracelulares e os emaranhados neurofibrilares intracelulares (DETURE; DICKSON, 2019).

A PPA é uma proteína transmembrana integral presente em abundância no sistema nervoso central. Sua metabolização pode ocorrer por duas vias distintas: a via secretora (não-amiloidogênica) e a via amiloidogênica. Na primeira via, a PPA é clivada primeiramente pela alfa-secretase e, posteriormente, pela gama-secretase, gerando um fragmento solúvel. Alternativamente, na via amiloidogênica, a PPA é

clivada pela beta-secretase e, em sequência, pela gama-secretase, gerando peptídeos β A insolúveis que se polimerizam formando as placas amiloides extracelulares. Os peptídeos β A com 40 e, em particular, 42 aminoácidos são os mais propensos à agregação e, por isso, são considerados os mais neurotóxicos (YU; WU, 2021).

Em condições fisiológicas, a PPA é metabolizada preferencialmente pela via secretora (não-amiloidogênica), formando fragmentos solúveis não tóxicos; os poucos peptídeos beta amiloides, formados pela via amiloidogênica, são depurados adequadamente (O'BRIEN; WONG, 2011).

Na DA, ocorre metabolização da PPA, preferencialmente pela via amiloidogênica, levando à deposição de peptídeos β A no extracelular, que são responsáveis pela ativação de cinases que estimulam a hiperfosforilação da proteína tau, responsável pela estabilização dos microtúbulos no interior dos neurônios, formando os emaranhados neurofibrilares intracelulares (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015).

A presença das alterações fisiopatológicas (placas amiloides e emaranhados neurofibrilares) ativam células do sistema imune no cérebro, as micróglias, que desencadeiam cascata inflamatória, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, causando dano e morte dos neurônios. A perda de células neuronais causa atrofia das áreas afetadas (TIWARI et al., 2019).

Todo esse mecanismo sofre *feedback* positivo, ou seja, a ativação microglial resulta na produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a produção de mais peptídeo β A (DE-PAULA et al., 2012).

A neuropatologia espalha-se no encéfalo, seguindo um padrão consistente evidenciado por atrofia, principalmente nos lobos temporais, córtex entorrinal, hipocampo e giro cingulado posterior, sendo que tais alterações não são específicas da DA, mas, quando presentes, são altamente sugestivas (DETURE; DICKSON, 2019).

1.1.4 Quadro clínico

As alterações fisiopatológicas iniciam-se décadas antes das manifestações clínicas da DA. A progressão de alterações cerebrais imperceptíveis clinicamente até déficit cognitivo estabelecido recebe o nome de '*continuum* da Doença de Alzheimer'

e descreve três fases: pré-clínica, comprometimento cognitivo leve e demência. A duração de cada uma dessas fases depende de fatores como idade, sexo e alterações genéticas, especialmente o genótipo $\epsilon 4$ da APOE (VERMUNT et al., 2019).

Na fase pré-clínica as alterações fisiopatológicas já estão presentes, mas ainda não causam manifestações clínicas por atuação de mecanismos compensatórios (AISEN et al., 2017). A presença das alterações fisiopatológicas pode ser demonstrada por biomarcadores que evidenciam o acúmulo de proteína βA . Essa fase pode durar décadas, podendo representar uma oportunidade para potencial intervenção com terapias modificadoras da doença (PETRONE et al., 2019).

O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) devido à DA é caracterizado pela presença de alterações cognitivas, mais comumente na memória recente, mas que não causam interferência na funcionalidade prévia, ou seja, na capacidade de realizar atividades diárias habituais, podendo ser considerado um estágio prodrômico. Nessa fase, o cérebro não consegue mais compensar a perda neuronal, como ocorre na fase anterior (ALBERT et al., 2011). O risco anual de progressão para demência nesses casos é de 6 a 8 vezes. Alguns pacientes podem apresentar melhora ou estabilidade do quadro cognitivo, porém cerca de 30% evoluem para demência (PETERSEN et al., 2018).

Na DDA, as alterações cognitivas tornam-se mais evidentes e levam a prejuízo na funcionalidade prévia do indivíduo (MCKHANN et al., 2011). A manifestação cognitiva inicial mais comum é o comprometimento da memória recente, com dificuldade em adquirir novas informações e lembrar delas, com piora insidiosa ao longo de meses a anos, comprometendo outros domínios cognitivos com a evolução da doença. Porém, apresentações atípicas podem incluir alterações na linguagem, funções visuoespacial e executiva inicialmente (ATRI, 2019).

A DDA pode ser classificada em leve, moderada ou avançada, dependendo do grau de comprometimento na capacidade de realizar atividades diárias. Na DDA leve o paciente apresenta dificuldade principalmente para realizar atividades instrumentais. Na DDA moderada, que geralmente é a fase mais longa, o paciente passa a ter dificuldade para realizar atividades básicas rotineiras, como tomar banho e vestir-se, sendo possível a presença de alterações comportamentais. Na DDA avançada o paciente apresenta dificuldade para realizar quase todas as atividades diárias, incluindo auto cuidado, e necessita de cuidados contínuos, sendo que as alterações comportamentais podem se tornar mais evidentes (JACK et al., 2018).

Os sintomas neuropsiquiátricos ocorrem em 30 a 50% dos pacientes com DDA e causam impacto negativo no desempenho cognitivo e funcional, e na qualidade de vida do paciente e de seus familiares/cuidadores. Estão associados à predisposição genética, idade, escolaridade, reserva cognitiva, comorbidades e ambiente, além da duração da doença. São comuns: apatia, depressão, agressividade, ansiedade, distúrbio do sono, irritabilidade, distúrbio do apetite, comportamento motor aberrante, delusão, desinibição, alucinação e euforia, nesta ordem de prevalência (ZHAO et al., 2016).

1.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da DA é realizado *post mortem* com a visualização das alterações fisiopatológicas (placas amiloides e emaranhados neurofibrilares) no tecido cerebral. O diagnóstico nos pacientes vivos é baseado em critérios clínicos, envolvendo a cognição e o impacto nas atividades diárias, e pode ter auxílio de biomarcadores (WELLER; BUDSON, 2018).

Os primeiros critérios propostos para o diagnóstico concentravam-se nas alterações clínicas, cujos critérios foram definidos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (MCKHANN et al., 1984). Com o advento de biomarcadores e técnicas de Imagem por Ressonância Magnética (IRM), o *National Institute of Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) publicou novos critérios (MCKHANN et al., 2011) que foram posteriormente atualizados para unificar os termos direcionados especialmente para pesquisa (JACK et al., 2018).

Seguindo esses critérios, o indivíduo pode ser classificado como cognitivamente normal, comprometimento cognitivo que não interfere nas atividades habituais – CCL, ou comprometimento cognitivo com impacto funcional importante – DDA, sendo que as alterações podem ser relatadas pelo indivíduo ou acompanhante ou observadas em avaliações cognitivas longitudinais (LLORET et al., 2019).

A avaliação clínica individualizada é a abordagem central e deve incluir história, com informações de familiares e/ou cuidadores, exame físico, avaliação cognitiva e funcional, exames laboratoriais e de imagem, podendo fornecer um diagnóstico com alta confiança (ATRI, 2019).

A avaliação cognitiva inicial pode ser realizada com testes no consultório, sendo os mais comuns no nosso meio o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Fluência Verbal (FV) e Teste do Desenho do Relógio (TDR). Avaliação neuropsicológica formal é realizada quando a avaliação cognitiva inicial é duvidosa. Ela também auxilia a detectar a possível contribuição de um transtorno de humor e diagnósticos diferenciais, além de auxiliar no planejamento de estratégias compensatórias ao déficit cognitivo. Os exames laboratoriais são realizados para excluir condições que podem interferir nas funções cognitivas e geralmente incluem hemograma, função renal, função da tireoide, dosagem de vitamina B12 e folato e testes sorológicos (Sífilis e HIV). Os exames de imagem, incluindo Tomografia Computadorizada ou, idealmente, IRM, são realizados para excluir anormalidades estruturais que também podem interferir no funcionamento cognitivo, além de fornecerem preditores positivos para o diagnóstico, como a presença de atrofia hipocampal e cortical nas regiões temporal e parietal (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018).

Avaliação adicional com líquido cefalorraquidiano (LCR) ou testes genéticos devem ser considerados em casos de demência atípica, como início antes dos 65 anos, início e/ou progressão rápida dos sintomas, comprometimento de domínios cognitivos, mas não memória episódica (ARVANITAKIS; SHAH; BENNETT, 2019).

1.1.6 Tratamento

A abordagem dos pacientes diagnosticados com CCL e DDA deve ser multidisciplinar e envolver medidas não farmacológicas e farmacológicas, com o objetivo de estabelecer um plano individualizado, baseado em metas compartilhadas entre profissionais, paciente e familiares/cuidadores, que deve ser ajustado dinamicamente de acordo com a progressão da doença, mudança nas metas e recursos disponíveis (MOLONY et al., 2018).

Tratamento não-farmacológico

O passo inicial é a psicoeducação sobre o diagnóstico, evolução e manifestações clínicas da doença, principalmente para familiares/cuidadores. É essencial esclarecer os efeitos da doença sobre a cognição, funcionalidade e comportamento (ATRI, 2019).

De modo geral, sugere-se manter hábitos de vida saudáveis, incluindo dieta balanceada, exercícios físicos e atividades sociais e de lazer, além de sono adequado (CHEN et al., 2021) (DU et al., 2018).

Medida frequentemente utilizada, visando a manter ou melhorar a função cognitiva, além da qualidade de vida, inclui a terapia de estimulação cognitiva (ORRELL et al., 2021). Outro efeito observado com essa terapia, e também com terapias baseadas em música ou outras abordagens artísticas, é o melhor controle de sintomas neuropsiquiátricos, como ansiedade, depressão e agitação (ABRAHA et al., 2017). Frustração e estresse em tarefas desafiadoras devem ser evitados, dando preferência para atividades adaptadas às habilidades cognitivas e funcionais, de acordo com preferências pessoais e estágio de evolução da doença. Pacientes com demência moderada a avançada podem apresentar dificuldades para participar das atividades, sendo que devem ser limitadas até que possam participar de forma produtiva e segura (CHEN et al., 2019).

Estabelecer rotinas diárias, incluindo cuidados pessoais, exercícios, atividades de lazer e sono, pode reduzir as alterações de comportamento. Medidas de adaptação ambiental, incluindo direção, controle de finanças, administração de medicamentos, acesso a ferramentas ou equipamentos perigosos, aumentam a segurança do paciente e devem ser constantemente avaliadas (MOLONY et al., 2018).

Deve-se estimular planejamento de condições futuras, incluindo decisões antecipadas relacionadas a condições médicas, financeiras e legais, além de planos para cuidados paliativos, incluindo cuidados de fim de vida. Dessa forma, estimula-se a autonomia do paciente e aumenta a probabilidade de que suas preferências e desejos sejam respeitados em todas as fases da doença (BERNACKI; BLOCK, 2014).

Atenção especial deve ser direcionada ao cuidador, a fim de evitar sobrecarga e desfechos negativos nos aspectos físicos, psicológicos e financeiros. Prevenção, reconhecimento e abordagem precoce desses aspectos são essenciais para um gerenciamento adequado do plano de tratamento, podendo influenciar diretamente no cuidado e qualidade de vida do paciente (MCCABE; YOU; TATANGELO, 2016).

Tratamento farmacológico

Os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) são a base do tratamento disponível até o momento. Tentam compensar a perda neuronal causada pela neurodegeneração, aumentando a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica, ao inibir a sua degradação enzimática fisiológica, sendo utilizados em casos leves e moderados (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015).

Apresentam boa tolerabilidade, se titulados lentamente, com um perfil de efeitos adversos aceitáveis, ocorrendo em 5 a 20% dos pacientes, sendo os mais comuns náusea, vômito, anorexia, flatulência, diarreia e salivação por efeito colinérgico periférico no trato gastrointestinal, podendo ser minimizados com a administração da medicação logo após a refeição ou em forma de adesivo transdérmico. Outros efeitos descritos são insônia e sonhos vívidos, sendo indicada a utilização da medicação pela manhã. Geralmente são leves e transitórios, podendo estar relacionados à dosagem e a velocidade de aumento da dose. Também podem exercer efeito colinérgico no sistema cardíaco, diminuindo a frequência cardíaca e aumentando o risco de síncope, especialmente se o paciente for portador de doença do nó sinusal ou bloqueios cardíacos, sendo contraindicados em casos de doença cardíaca instável ou grave (BRIGGS; KENNELLY; O'NEILL, 2016).

Outra medicação utilizada é um antagonista não competitivo de afinidade moderada do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (memantina) que atua na redução da neurotoxicidade excitatória do L-glutamato. É utilizada em casos de demência moderada e avançada, em terapia combinada com o anticolinesterásico, sendo iniciada após meses de uso estável e sem efeitos adversos deste último (O'BRIEN et al., 2017). Se titulada adequadamente, possui um bom perfil de tolerabilidade e efeitos colaterais que podem ocorrer no início do tratamento sendo leves e transitórios como confusão, tontura, sonolência, cefaleia e constipação (MCSHANE et al., 2019).

O uso de terapia combinada entre as duas classes demonstrou benefícios ao melhorar ou estabilizar o declínio cognitivo e funcional, além de retardar o surgimento de sintomas neuropsiquiátricos e a própria progressão da doença, porém sem alterar o processo neurodegenerativo subjacente (SCHMIDT et al., 2015) (BRIGGS; KENNELLY; O'NEILL, 2016) (JOE; RINGMAN, 2019). Não são eficazes nas fases da doença sem a demência instalada, como fases pré-clínica com evidência de

alterações fisiopatológicas sem manifestações clínicas ou fase prodrômica de CCL (O'BRIEN et al., 2017).

Medicamentos que modifiquem a fisiopatologia da doença ainda não estão disponíveis. Estudos de potencial terapia modificadora da doença têm sido realizados em pacientes com doença clinicamente detectável, porém sem sucesso. Como as evidências sugerem que as alterações patológicas iniciam-se muitos anos antes das manifestações clínicas, é possível que a terapia modificadora da doença tenha maior benefício antes do estabelecimento da neurodegeneração. Estudo para tratamento direcionado contra o peptídeo β A com terapia anti-amiloide, anticorpos monoclonais, inibidores de beta e gama secretase, além de tratamento direcionado para prevenir a hiperfosforilação da proteína tau e formação de emaranhados neurofibrilares são algumas das futuras opções. Técnicas para diagnóstico precoce nas fases pré-clínica e prodrômica são essenciais para desenvolvimento dessas medicações (YU; WU, 2021).

Sintomas comportamentais graves, refratários a medidas não farmacológicas ou que ameacem a segurança do paciente e seus familiares/cuidadores, incluindo agitação, agressividade e psicose, devem ser tratados com antipsicóticos (haloperidol, quetiapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol) que devem ser utilizados com cautela, com menor dose e pelo menor tempo. Os sintomas devem ser monitorados continuamente com objetivo de suspensão da medicação, quando possível, visto que seu uso prolongado aumenta o risco cardiovascular e a mortalidade dos pacientes (CARRARINI et al., 2021).

Sintomas psicológicos como ansiedade e depressão, quando presentes, devem ser tratados adequadamente, sendo a medicação mais utilizada e bem tolerada os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) (citalopram, escitalopram, sertralina) (O'BRIEN et al., 2017). Tais medicações também podem ser utilizadas para controle de alterações do comportamento como agitação e agressividade de apresentação crônica (CARRARINI et al., 2021).

O gerenciamento dos fatores de risco cardiovasculares é essencial em pacientes com demência leve a moderada, pois está associado à redução na taxa de declínio cognitivo e progressão da doença (FREDERIKSEN et al., 2020) (R; L; HS, 2014).

1.2 Biomarcadores

Biomarcadores são parâmetros fisiológicos, bioquímicos ou anatômicos que podem ser medidos *in vivo* e que caracterizam alterações patológicas específicas de uma doença. Na DA utilizamos os biomarcadores bioquímicos do LCR e os de imagem, divididos em três categorias: (1) biomarcadores de acúmulo de peptídeo β A no sistema nervoso central (A): níveis reduzidos de peptídeo β A no líquido e retenção anormal do traçador em imagem de tomografia por emissão de pósitrons com marcador amiloide (Composto B de Pittsburgh); (2) biomarcadores de emaranhados neurofibrilares (T): níveis aumentados de tau fosforilada no LCR e retenção anormal do traçador em imagem de tomografia por emissão de pósitrons com marcador tau; (3) biomarcadores de neurodegeneração (N): níveis aumentados de tau total no LCR, hipometabolismo em imagem de tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG) e atrofia em IRM. A e T indicam alterações neuropatológicas específicas da DA, enquanto N indica a consequência da presença dessas alterações (JACK et al., 2018).

No ‘modelo dinâmico de cascata de biomarcadores’, cada um deles exerce seu efeito máximo num determinado momento da progressão da doença. Aqueles associados ao acúmulo de peptídeo β A podem se alterar cerca de 10 a 20 anos antes das manifestações clínicas, enquanto os associados a lesão ou neurodegeneração alteram-se pouco antes, sendo que sua progressão se correlaciona com a gravidade dos sintomas (JACK et al., 2010) (LLORET et al., 2019).

O diagnóstico precoce, com o auxílio de biomarcadores, na fase pré-clínica ou na fase prodrômica de CCL, permite melhor esclarecimento da fisiopatologia e os estudos de novas terapias modificadoras da doença (LEOCADI et al., 2020).

1.2.1 Fluxo Sanguíneo Cerebral

Estudos têm evidenciado a importância da inclusão de biomarcadores vasculares (V), já que tem sido observada a influência de alterações cerebrovasculares na patologia da DA. Ainda não há compreensão suficiente dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos, sendo que as principais alterações cerebrovasculares observadas envolvem fluxo sanguíneo cerebral (FSC), barreira hematoencefálica e autorregulação neurovascular (JACK et al., 2018).

A regulação e manutenção do FSC são essenciais para o funcionamento cerebral adequado. No processo de envelhecimento saudável, mudanças estruturais ocorrem em vasos sanguíneos cerebrais, incluindo o aumento da deposição de colágeno e calcificação nas arteríolas, levando a aumento na espessura, diminuição da elasticidade e aumento da resistência dos vasos, além disso há redução na densidade de capilares. Tais alterações estruturais estão relacionadas com aumento do estresse oxidativo e inflamação. As alterações descritas são mais evidentes em pacientes com DA e provavelmente contribuem para as alterações no FSC que excedem os níveis reduzidos do processo de envelhecimento saudável (C et al., 2016). A alteração no FSC ocorre em fases precoces da DA. Por esse motivo, o FSC pode ser considerado potencial biomarcador para diferenciar envelhecimento normal de DA e prever declínio cognitivo para CCL e DDA, além de potencial alvo para intervenções (O et al., 2021).

1.3 Imagem por Ressonância Magnética

Métodos de neuroimagem são ferramentas importantes para avaliar e monitorar alterações cerebrais *in vivo*, sendo que a IRM do encéfalo tem desempenhado um papel importante, ao revelar alterações específicas em diferentes estágios do *continuum* da DA, o que pode ser útil tanto no processo diagnóstico quanto no monitoramento da progressão da doença (LEOCADI et al., 2020).

Podem ser observadas alterações estruturais em regiões vulneráveis às manifestações cognitivas como lobo parietal, lobo temporal, cíngulo posterior e precúneo, com grau inferior na fase pré-clínica, mas progredindo, conforme evolução para CCL e DDA, tornando a IRM do encéfalo um importante biomarcador (RATHORE et al., 2017).

A avaliação do exame de IRM do encéfalo para verificar as alterações estruturais na DA pode ser qualitativa ou quantitativa. Dados qualitativos são obtidos por meio de interpretação visual das imagens, sendo os principais:

- Atrofia do lobo temporal medial (*Medial Temporal Atrophy* – MTA ou Escala de Scheltens): o lobo temporal medial sofre alterações estruturais na DA, sendo a principal delas a atrofia do hipocampo que pode ser avaliada por meio de escala visual de cinco pontos (0 a 4) baseada na altura do hipocampo e na quantidade de LCR ao seu redor. Pontuação

zero é atribuída quando nenhum LCR é visto ao redor do hipocampo, enquanto pontuação 4 quando há atrofia grave e a anatomia normal do hipocampo não é mais visualizada associada a grande quantidade de LCR (SCHELTENS et al., 1992) (SCHELTENS et al., 1995);

- Atrofia do córtex entorrinal (*Entorhinal Cortex Atrophy* – ERICA): o córtex entorrinal é uma das primeiras estruturas que apresentam alterações estruturais na DA e pode ser avaliado por meio de escala visual de 4 pontos (0 a 3), sendo atribuída a pontuação 0 para volume normal do córtex entorrinal e giro parahipocampal, 1 para atrofia leve com alargamento do sulco colateral, 2 para atrofia moderada com descolamento do córtex entorrinal do tentório cerebelar (sinal da “fenda tentorial”), e 3 para atrofia pronunciada com ampla fenda entre o córtex entorrinal e o tentório cerebelar (ENKIRCH et al., 2018);
- Grau de atrofia cortical posterior (*Posterior Cortical Atrophy* – PCA ou Escala de Koedam): a DA pode apresentar um padrão de atrofia cortical parietal/posterior envolvendo sulco cingulado posterior, precuneo, sulco parieto-occipital e o córtex dos lobos parietais, e, quando combinado com relativa preservação do lobo temporal medial, é característica de pacientes com apresentação atípica (LEHMANN et al., 2010). Pode ser avaliada por meio de escala visual de quatro pontos (0 a 3), sendo que o grau 0 representa sulcos fechados e lobos sem atrofia; o grau 1 alargamento leve dos sulcos, sem evidente perda de volume dos giros; o grau 2 alargamento substancial dos sulcos e perda importante de volume dos giros e o grau 3 alargamento evidente dos sulcos e atrofia grave dos lobos (KOEDAM et al., 2011).
- Escala de Fazekas: alterações cerebrovasculares, particularmente de pequenos vasos, podem ser consideradas fatores de risco para neurodegeneração sendo uma causa importante de comprometimento cognitivo, isolada ou em combinação com doenças neurodegenerativas como DA (RIZVI et al., 2018). Tanto a gravidade quanto a distribuição dessas alterações de pequenos vasos podem alterar o risco e a progressão da DDA (LEE et al., 2016). São visualizadas na IRM do encéfalo como hiperintensidades da substância branca periventriculares que indicam desmielinização e perda axonal, sendo avaliadas por meio de

escala visual de 4 pontos: 0 ausência, 1 focos pontilhados, 2 confluência inicial de focos e 3 grandes áreas confluentes (FAZEKAS et al., 1987).

Dados quantitativos podem ser obtidos utilizando-se *softwares* específicos que permitem avaliar o volume, em milímetros cúbicos, de determinadas estruturas como hipocampo, substância cinzenta e branca e fluído cerebroespinal. Volumes menores, principalmente em determinadas áreas como hipocampo, córtex entorrinal e córtex temporal medial são importantes marcadores de neurodegeneração (QIAN et al., 2018) (LEOCADI et al., 2020).

1.3.1 Arterial Spin Labeling

Medidas importantes de IRM fornecem dados sobre alterações cerebrovasculares, sendo que a principal está relacionada ao FSC. *Arterial Spin Labeling* (ASL) é uma técnica que utiliza água do sangue arterial, marcada com pulso de radiofrequência (RF), como traçador endógeno sendo um método sensível e não invasivo para medir o FSC, gerando mapas quantitativos. Inicia-se com a marcação, ou seja, pulsos de RF invertem a magnetização das moléculas de água no sangue arterial na região ou plano no qual é aplicada, proximal à área de interesse. Após a marcação, é permitido um tempo para que o sangue chegue até o tecido, o chamado atraso pós-marcação. Após esse tempo, inicia-se a fase de aquisição de imagem sendo que, para diferenciar o sinal de magnetização marcado do sinal de magnetização estática do tecido, duas imagens são adquiridas: uma com e outra sem marcação (imagem controle). A subtração dessas duas imagens fornece a imagem ponderada de perfusão. Aplicando um método de modelagem nessa imagem de perfusão, é possível a quantificação do FSC que se refere à taxa de entrega de sangue arterial ao leito capilar no tecido cerebral e é quantificado em mililitros de sangue por 100 gramas de tecido cerebral por minuto (GRADE et al., 2015).

As principais sequências de marcação utilizadas em ASL são: contínua (CASL), pseudocontínua (pCASL) e pulsada (PASL), dependendo da extensão espacial e duração do pulso de RF. No CASL e pCASL, a marcação das moléculas de água ocorre enquanto o sangue arterial flui, por um único plano, durante um longo período que varia de 1 a 3 segundos (duração da marcação), sendo que, no primeiro, a aplicação do pulso de RF é contínua, enquanto que, no segundo, utiliza-se uma série de pulsos de RF. No PASL, uma região grande de tecido, contendo sangue arterial é

marcada, utilizando um único pulso de RF ou número limitado deles, com duração total de 10 a 20 milissegundos (SIERRA-MARCOS, 2017).

Devido ao fato de a imagem ponderada de perfusão ser resultante da subtração da imagem marcada e da imagem controle, a técnica é altamente sensível ao movimento, mesmo com a utilização de técnicas de pós-processamento (GRADE et al., 2015).

Os padrões de perfusão em várias doenças neurológicas diferem por refletirem mecanismos fisiopatológicos diferentes. ASL pode ser utilizado na avaliação de doenças neurodegenerativas, incluindo DA, podendo ser aplicado como biomarcador, já que alteração no FSC muitas vezes precede mudanças estruturais (CHANDRA; DERVENOULAS; POLITIS, 2019).

Estudos têm evidenciado que ASL, por ser uma técnica não invasiva e quantitativa, é uma ferramenta cada vez mais promissora para detecção precoce, diagnóstico, monitoramento e avaliação de resposta ao tratamento farmacológico da DA. Tornando possível considerar o FSC como biomarcador vascular (ZHANG; GORDON; GOLDBERG, 2017).

1.4 Justificativa

O presente estudo foi desenvolvido para testar a hipótese de que, em comparação com o grupo controle, seriam observadas atrofia e alteração de FSC no grupo CCL e que tais alterações poderiam se apresentar de forma mais intensa no grupo DDA fase leve, sendo que poderia existir correlação entre elas.

A DA é a causa mais comum de demência neurodegenerativa. O diagnóstico em fases precoces, como a fase prodrômica de CCL, é essencial para o aconselhamento, planejamento do tratamento e cuidados tanto para o paciente quanto seus familiares/cuidadores. Além disso, contribui para melhor esclarecimento da fisiopatologia e fatores associados, assim como para o desenvolvimento de novas terapias modificadoras da doença, com maior probabilidade de benefícios clinicamente relevantes, se iniciadas precocemente para interromper a progressão da doença antes da demência instalada. Torna-se, então, essenciais estudos que possibilitem o diagnóstico em fases precoces no *continuum* da DA, sendo que a IRM do encéfalo exerce papel crucial nesse sentido ao possibilitar avaliar tanto as alterações estruturais, como a atrofia, quanto as de FSC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Visto que a atrofia encefálica é um importante biomarcador de neurodegeneração na DA, o presente estudo foi realizado a fim de verificar a correlação entre atrofia e FSC nos paciente com diagnóstico de CCL e DDA fase leve, com o objetivo de evidenciar se as alterações no FSC podem ser consideradas possíveis biomarcadores vasculares no diagnóstico do *continuum* da DA.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar exames de IRM do encéfalo de voluntários saudáveis.

Por meio de alterações em IRM do encéfalo, avaliar a atrofia de pacientes com diagnóstico de CCL e DDA fase leve.

Por meio de alterações em IRM do encéfalo, avaliar o FSC de pacientes com diagnóstico de CCL e DDA fase leve.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, analítico e comparativo, no qual foram avaliadas características qualitativas e quantitativas de exames de IRM do encéfalo de voluntários saudáveis e pacientes com diagnóstico de CCL e DDA fase leve.

3.2 Casuística

Foram incluídos no estudo 42 idosos acima de 60 anos, com média de idade de $76,89 \pm 6,84$ anos, sendo a maioria do gênero feminino (54,76%), com diagnóstico de CCL e DDA fase leve, seguidos no serviço de Geriatria do HCFMRP (Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto), além de idosos saudáveis da comunidade.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão:

- Portadores de demência cuja etiologia não era DA;
- Portadores de DDA fases moderada e avançada;
- Portadores de déficit sensorial que pudesse interferir na avaliação neuropsicológica;
- História prévia de Acidente Vascular Encefálico de qualquer etiologia;
- Portadores de doenças neurológicas como: Doença de Parkinson, hidrocefalia, infecções, epilepsia, lesões expansivas, trauma cerebral;
- Portadores de doenças psiquiátricas como: esquizofrenia, transtorno depressivo maior, transtorno afetivo bipolar, transtorno de personalidade;
- Características que contraindicassem a realização do IRM do encéfalo.

Os participantes foram submetidos a avaliação neuropsicológica e posteriormente IRM do encéfalo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCFMRP (Anexo A). Todos os participantes foram informados e esclarecidos acerca da natureza do estudo e das avaliações às quais seriam submetidos, tendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). Os pacientes com diagnóstico de demência estabelecido tiveram seus termos assinados pelo responsável legal.

3.3 Avaliação Neuropsicológica

Todos os indivíduos foram submetidos a avaliação neuropsicológica, aplicada por neuropsicólogo, com uma bateria de testes sensíveis à avaliação do idoso saudável e idoso com comprometimento cognitivo, que abrangia os múltiplos domínios cognitivos, desenvolvida especificamente para o presente estudo por neuropsicólogo experiente. O objetivo dessa avaliação era confirmar o diagnóstico de cada indivíduo participante e alocá-lo no grupo correto.

A avaliação iniciava-se com aplicação da Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens para rastreamento de sintomas depressivos (SHEIKH; YESAVAGE, 1986) (PARADELA; LOURENÇO; VERAS, 2005), sendo adotada como nota de corte 5/6 para exclusão de indivíduos com prováveis sintomas depressivos que pudessem interferir no resultado final da avaliação neuropsicológica. Nessa fase eram obtidos também dados de MEEM, para avaliação cognitiva global (MF; SE; PR, 1975) (BRUCKI et al., 2003) e Escala de Hachinski, para verificar a possibilidade de doença cerebrovascular associada (VC et al., 1975).

Em seguida, foram aplicados os seguintes testes: Teste de Três Palavras e Três Fugiras, que avalia aprendizagem e memória episódica (WEINTRAUB; S., 1985) (MOURA; MOURA; HAASE, 2009); Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, que avalia aprendizagem, evocação e memória episódica (REY, 1970) (FONSECA COTTA et al., 2011); Escala de Avaliação de Demência de Mattis, que avalia o estado cognitivo geral incluindo atenção, iniciação/perseveração, construção, conceitualização e memória (PORTO et al., 2003) (PAULA FOSS et al., 2013); Teste dos Cinco Dígitos, que avalia a velocidade de processamento cognitivo, a capacidade de focar, sustentar e reorientar a atenção, o controle inibitório, a flexibilidade mental e a capacidade de lidar com interferências (CAMPOS et al., 2016); Teste de Nomeação de Boston, que avalia memória episódica e linguagem (BERTOLUCCI et al., 2001); e o Vocabulário da Escala de Avaliação de Inteligência de Weschler, que avalia linguagem, conhecimento lexicais, facilidade de elaboração do discurso e memória semântica, além de estimar coeficiente de inteligência (NASCIMENTO; FIGUEIREDO, 2002).

Por fim, foi aplicado Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, para avaliar funcionalidade (SANCHEZ; CORREA; LOURENÇO, 2011) (ASSIS et al., 2015). Indivíduos com pontuação acima de 5 eram classificados como portadores de incapacidade funcional.

A alteração de funcionalidade é um critério bem estabelecido para diferenciar os pacientes com déficit cognitivo entre CCL e DDA fase leve.

Os resultados da bateria de testes eram discutidos por dois neuropsicólogos experientes.

Indivíduos sem déficit cognitivo e funcional eram classificados como saudáveis e integravam o grupo controle. Caso não fosse encontrada alteração de funcionalidade, mas déficit cognitivo documentado, o paciente recebia o diagnóstico de CCL. Caso fosse encontrada incapacidade funcional estabelecida associada ao déficit cognitivo, o paciente recebia o diagnóstico de DDA.

Os indivíduos foram submetidos a classificação *Clinical Dementia Ratio* (CDR) (CP et al., 1982) e *Clinical Dementia Ratio – Sum of Boxes* (CDR – SOB) (O'BRYANT et al., 2008), para avaliar a gravidade do comprometimento cognitivo, sendo excluídos da amostra pacientes com demência moderada ou avançada.

O resultado da avaliação neuropsicológica classificava os indivíduos em três grupos: 1. Controle; 2. CCL; 3. DDA fase leve.

3.4 Aquisição, avaliação e processamento das imagens

As imagens foram adquiridas em equipamento de Ressonância Magnética de 3 Teslas, da marca Philips (Achieva 3T; Philips Medical Systems, Best, Holanda), com bobina de cabeça de 32 canais, do serviço de Radiologia do HCFMRP. Foram realizadas sequências para obtenção de imagens, do paciente em repouso, de acordo com protocolo desenvolvido especificamente para o presente estudo que incluía:

- 1) Imagens ponderadas em T1, gradiente-eco 3D (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo – MPRAGE*), volumétrica, com alto contraste, voxel isotrópico, adquiridas no plano sagital e reconstruída nos 3 planos ortogonais; com TR/TE = 7.4 x 3.5 ms; voxel size = 1x1x1 mm³; flip angle = 8°; FOV = 240x240 mm²; 160 a 180 cortes.
- 2) Imagens ponderadas em T2, supressão de fluido 3D (*Fluid Attenuated Inversion Recovery – FLAIR*), volumétrica, voxel isotrópico, adquiridas no plano sagital e reconstruída nos 3 planos ortogonais; com TR/TE = 5000 x 327 ms; tempo de inversão de 1600 ms; voxel size = 1x1x1 mm³; matriz = 240x240; 160 a 180 cortes.

- 3) Sequências para avaliação do FSC por meio de ASL com imagens axiais 2D pCASL, utilizando uma sequência de leitura do tipo Eco Planar, com os seguintes parâmetros: ângulo de excitação = 90°, matriz = 80 x 80, FOV = 240 x 240 mm², números de fatias = 20, espessura das fatias = 5 mm, tempo de repetição (TR) = 4 s, tempo ao eco (TE) = 14 ms, duração da marcação (Labeling Time, LT) = 1650 ms, atraso pós-marcação (*Post-Labeling Delay*, PLD) = 1525 ms, números de pares (controle/marcação) = 50 e duração de 6 minutos e 40 segundos.

3.4.1 Análise dos dados de IRM

As imagens foram avaliadas por dois neurorradiologistas experientes, que não tinham acesso aos dados clínicos dos indivíduos, em duas ocasiões diferentes, com intervalo de um mês, em ordem aleatória diferente para cada avaliador em cada análise, visando à obtenção dos seguintes dados qualitativos: MTA, ERICA, Koedam e Fazekas.

Foram utilizados os softwares Matlab, SPM12 e Hippodeep (<https://github.com/bthyreau/hippodeep>) para processamento das imagens e obtenção dos seguintes dados quantitativos: volume dos hipocampus esquerdo e direito, Índice de Assimetria dos hipocampus, volume das substâncias branca e cinzenta, e volume do fluido cerebroespinal.

As sequências para avaliação de FSC foram processadas pela equipe da física médica do InBrain, utilizando os softwares Matlab, SPM12 e ASL Toolbox. Em primeiro momento, as imagens foram submetidas a um pré-processamento, a fim de diminuir variações não associadas à linha de base no estado de repouso do sujeito e preparar os dados para o processamento. Os procedimentos aplicados nessa etapa incluem realinhamento das imagens funcionais para correção de artefatos de movimento menores que 2 mm e 2°; correção das imagens de ASL com as imagens anatômicas, para que estejam no mesmo espaço; segmentação das imagens anatômicas corrigidas, para obter máscaras de substância cinzenta, branca e fluido cerebroespinal; suavização espacial das imagens de ASL com filtro gaussiano de 4 mm de largura à meia altura. Após o pré-processamento, foi realizada a subtração das séries de imagens controle e marcação, a fim de obter imagens ponderadas em perfusão. A quantificação de FSC foi feita seguindo o modelo (DC et al., 2015):

$$FSC = \frac{6000 \cdot \lambda \cdot (SI_{control} - SI_{label}) \cdot e^{\frac{PLD}{T1_{blood}}}}{2 \cdot \alpha \cdot T1_{blood} \cdot SI_{PD} \cdot (1 - e^{-\frac{\tau}{T1_{blood}}})} \left[\frac{mL \cdot min}{100g} \right]$$

Onde: λ é o coeficiente de partição cérebro/sangue em mL/g; $SI_{control}$ e SI_{label} são as médias temporais da intensidade do sinal nas imagens de controle e marcação, respectivamente; $T1_{blood}$ é o tempo de relaxação longitudinal do sangue em segundos; α é a eficiência de marcação; SI_{PD} é a intensidade do sinal de uma imagem ponderada na densidade de um próton; τ é o tempo de marcação e PLD é o atraso pós marcação. Todos os valores utilizados no presente estudo são os recomendados pela literatura (DC et al., 2015).

Os mapas de FSC foram então normalizados para o espaço padrão MNI (*Montreal Neurological Institute*) (resolução espacial = 2 x 2 x 2 mm³, matriz 79 x 95 x 79) e os valores de FSC foram calculados para diferentes regiões cerebrais.

3.5 Análise Estatística

Os dados qualitativos foram descritos por meio de frequências absolutas e percentuais. Os dados quantitativos foram descritos por meio de média e desvio-padrão; mínimo, mediana e máximo.

A primeira análise realizada foi a concordância intra e entre os neurorradiologistas, com relação às variáveis qualitativas, sendo utilizado para esse fim o Coeficiente Kappa Ponderado. Considerou-se valores entre 0 e 0,20 concordância desprezível, entre 0,21 e 0,40 concordância suave, entre 0,41 e 0,60 concordância moderada, entre 0,61 e 0,80 concordância substancial/grande e entre 0,81 e 1,00 concordância quase perfeita, sendo o valor de 1,00 concordância perfeita (LANDIS; KOCH, 1977).

Para as comparações entre os grupos, quanto aos dados qualitativos, foi realizado Modelo de Regressão Logística Multimodal Ordinal. Quanto aos dados quantitativos, foi realizada a Análise de Covariância (ANCOVA) e o pós-teste de Tukey. Todos os modelos foram ajustados para idade, gênero, escolaridade, estado civil, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo, fibrilação atrial e uso de anticolinesterásico.

Para análise de correlação entre as variáveis, foi realizado Coeficiente de Correlação de Spearman, representado por matriz de correlação.

Para todas as comparações foi adotado nível de significância de 5%.

Os dados foram organizados e analisados utilizando os softwares SAS (versão 9.2, SAS, Cary, Carolina do Norte, Estados Unidos da América) e R (versão 4.0.0, The R-Project for Statistical Computing, Software de licença aberta).

4 RESULTADOS

4.1 Descrição da amostra

Foram incluídos no estudo 42 indivíduos, sendo 11 controles, 16 portadores de CCL e 15 portadores de DDA fase leve. Características principais de todos os indivíduos estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1 – Características dos indivíduos da amostra

	Controle	CCL	DDA fase leve	Total
Número de indivíduos	11	16	15	42
Idade média ± DP (anos)	73,45 (6,65)	78,31 (7,19)	78,93 (6,68)	76,89 (6,84)
Mediana (anos)	74	79,5	80	77
Idade mínima (anos)	66	67	67	66
Idade máxima (anos)	88	93	91	91
Gênero				
Feminino	4 (36,36%)	11 (68,75%)	8 (53,33%)	23 (54,76%)
Masculino	7 (63,64%)	5 (31,25%)	7 (46,67%)	19 (45,24%)
Escolaridade				
Até 8 anos	4 (36,36%)	10 (62,5%)	15 (100%)	29 (69,95%)
Mais de 8 anos	7 (63,64%)	6 (37,5%)	0 (0%)	13 (30,95%)
Estado civil				
Com companheiro	10 (90,91%)	6 (37,5%)	5 (33,33%)	21 (50%)
Sem companheiro	1 (9,09%)	10 (62,5%)	10 (66,67%)	21 (50%)
Comorbidades				
HAS	6 (54,55%)	10 (62,5%)	10 (66,67%)	26 (61,9%)
DM	4 (36,36%)	6 (37,5%)	5 (33,33%)	15 (35,71%)
FA	2 (18,18%)	1 (6,25%)	1 (6,67%)	4 (9,52%)
TBG	1 (9,09%)	0 (0%)	4 (26,67%)	4 (11,9%)
Uso de anticolinesterásico	1 (9,09%)	2 (12,5%)	11 (33,33%)	14 (33,33%)

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DDA: Demência devido à Doença de Alzheimer; DP: Desvio Padrão; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: *Diabetes Mellitus*; FA: Fibrilação Atrial; TBG: Tabagismo.

Após a avaliação inicial, foram obtidos dados quantitativos de EDG, MEEM, Escala de Hachinski e Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Dados da avaliação inicial

	Controle média ± DP	CCL média ± DP	DDA fase leve média ± DP
EDG	0,91 (1,14)	2,88 (1,41)	3,4 (1,12)
MEEM	29 (1,55)	25,56 (3,14)	19,13 (3,72)
Hachinski	0,55 (0,52)	0,94 (0,68)	0,87 (0,52)
Pfeffer	0,27 (0,65)	2,06 (1,65)	16 (8,28)

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DDA: Demência devido à Doença de Alzheimer; DP: Desvio Padrão; EDG: Escala de Depressão Geriátrica; MEEM: Mini Exame do Estado Mental.

4.2 Dados qualitativos de IRM do encéfalo

Exames de IRM do encéfalo foram avaliados por dois neurorradiologistas experientes, para obtenção dos seguintes dados qualitativos categóricos: MTA, ERICA, Koedam e Fazekas.

Cada examinador avaliou as imagens em duas ocasiões diferentes, sendo realizada análise de concordância intra-examinador, utilizando o coeficiente Kappa Ponderado, com os valores descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Concordância intra-examinador – dados qualitativos

	Examinador 1 Kappa (IC 95%)	Examinador 2 Kappa (IC 95%)
MTA esquerdo	0,98 (0,95 – 1,00)	0,72 (0,60 – 0,85)
MTA direito	1,00 (1,00 – 1,00)	0,71 (0,59 – 0,83)
ERICA esquerdo	0,98 (0,93 – 1,00)	0,85 (0,74 – 0,96)
ERICA direito	0,78 (0,65 – 0,92)	0,73 (0,59 – 0,88)
Koedam	0,68 (0,47 – 0,90)	0,66 (0,48 – 0,84)
Fazekas	1,00 (1,00 – 1,00)	0,97 (0,92 – 1,00)

IC: Intervalo de Confiança; MTA: *Medial Temporal Atrophy*; ERICA: *Entorhinal Cortex Atrophy*.

Foi realizada análise de concordância entre examinadores, nas duas avaliações realizadas por cada um deles, utilizando o coeficiente Kappa Ponderado, com os valores descritos na tabela 4.

Tabela 4 – Concordância entre-examinadores – dados qualitativos

	Avaliação 1 Kappa (IC 95%)	Avaliação 2 Kappa (IC 95%)
MTA esquerdo	0,67 (0,54 – 0,81)	0,60 (0,44 – 0,75)
MTA direito	0,81 (0,71 – 0,91)	0,72 (0,61 – 0,84)
ERICA esquerdo	0,71 (0,56 – 0,85)	0,72 (0,58 – 0,87)
ERICA direito	0,73 (0,58 – 0,88)	0,77 (0,65 – 0,90)
Koedam	0,37 (0,16 – 0,58)	0,03 (-0,09 – 0,15)
Fazekas	0,75 (0,61 – 0,89)	0,77 (0,63 – 0,91)

IC: Intervalo de Confiança; MTA: *Medial Temporal Atrophy*; ERICA: *Entorhinal Cortex Atrophy*.

Para comparação entre os grupos, foram utilizados os dados qualitativos categóricos do examinador 1 que apresentou melhores valores de concordância no Coeficiente Kappa Ponderado. Tais dados estão descritos na tabela 5.

Tabela 5 – Dados qualitativos do examinador 1

	Controle 11	CCL 16	DDA fase leve 15
MTA esquerdo			
0	5 (45,45%)	0 (0%)	0 (0%)
1	1 (9,09%)	5 (31,25%)	0 (0%)
2	4 (36,36%)	4 (25%)	5 (33,3%)
3	1 (9,09%)	7 (43,75%)	4 (26,67%)
4	0 (0%)	0 (0%)	6 (40%)
MTA direito			
0	5 (45,45%)	1 (6,25%)	0 (0%)
1	1 (9,09%)	5 (31,25%)	1 (6,67%)
2	4 (36,36%)	5 (31,25%)	4 (26,67%)
3	1 (9,09%)	5 (31,25%)	7 (46,67%)
4	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)
ERICA esquerdo			
0	4 (36,6%)	2 (12,5%)	1 (6,67%)
1	7 (63,64%)	8 (50%)	4 (26,67%)
2	0 (0%)	6 (37,5%)	3 (20%)
3	0 (0%)	0 (0%)	7 (46,67%)
ERICA direito			
0	4 (36,36%)	1 (6,25%)	1 (6,67%)
1	7 (63,64%)	10 (62,5%)	5 (33,33%)
2	0 (0%)	5 (31,25%)	3 (20%)
3	0 (0%)	0 (0%)	6 (40%)
Koedam			
1	9 (81,82%)	10 (62,5%)	8 (53,33%)
2	2 (18,18%)	5 (31,5%)	4 (26,67%)
3	0 (0%)	1 (6,25%)	3 (20%)
Fazekas			
0	3 (27,27%)	1 (6,25%)	0 (0%)
1	6 (54,55%)	7 (43,75%)	7 (46,67%)
2	1 (9,09%)	5 (31,25%)	5 (33,33%)
3	1 (9,09%)	3 (18,75%)	3 (20%)

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DDA: Demência devido à Doença de Alzheimer; MTA: Medial Temporal Atrophy; ERICA: Entorhinal Cortex Atrophy.

4.3 Dados quantitativos de IRM do encéfalo

As imagens foram processadas para obtenção dos seguintes dados quantitativos: volume dos hipocampus esquerdo e direito, índice de assimetria dos hipocampus, volume das substâncias branca e cinzenta, e volume do fluido cerebroespinal, conforme descrito na tabela 6.

Tabela 6 – Dados quantitativos de IRM do encéfalo

	Controle média ± DP	CCL média ± DP	DDA fase leve média ± DP
Hipocampo esquerdo (mm³)	2948,78 (513,71)	2594,28 (534,91)	1932,24 (548,56)
Hipocampo direito (mm³)	3168,49 (577,03)	2671,29 (525,88)	2115,96 (565,97)
Índice de Assimetria	7,09 (4,91)	2,94 (9,13)	9,42 (26,46)
Substância branca (mm³)	612589,75 (81232,34)	532738,58 (76818,72)	488755,23 (64158,98)
Substância cinzenta (mm³)	424009,39 (55805,51)	386247,16 (68360,05)	366231,77 (69705,98)
Fluido cerebroespinal (mm³)	381165,46 (135721,61)	459352,49 (108432,87)	489200,23 (119382,05)

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DDA: Demência devido à Doença de Alzheimer; DP: Desvio Padrão.

Foram obtidos dados de FSC na substância cinzenta do encéfalo total, sendo que a média desses valores não apresentou diferença significativa entre os grupos (controle: 40 ± 9 mL/100g/min; CCL: 36 ± 9 mL/100g/min; DDA fase leve: 40 ± 14 mL/100g/min). Mapas de FSC na substância cinzenta do encéfalo total estão demonstrados na Figura 1.

Figura 1 – Mapas de FSC na substância cinzenta do encéfalo total de voluntário do grupo controle (homem, 79 anos, FSC 41,1 mL/100g/min) e pacientes com diagnóstico de CCL (homem, 70 anos, FSC 34,6 mL/100g/min) e DDA fase leve (homem, 75 anos, FSC 40,9 mL/100g/min). Escala da figura também se encontra em unidade de mL/100g/min.

Foram obtidos dados de FSC de regiões do encéfalo, sendo que tais dados foram normalizados para o valor do FSC do encéfalo total. Na tabela 7 estão descritos os valores médios das regiões que mostraram diferença na comparação entre os grupos.

Tabela 7 – Dados quantitativos de FSC normalizados

Região cerebral	Controle média $\pm$ DP	CCL média $\pm$ DP	DDA fase leve média $\pm$ DP
Cingulado posterior esquerdo	1,28 (0,23)	0,92 (0,29)	1,03 (0,35)
Cingulado posterior direito	1,24 (0,30)	0,89 (0,32)	1,07 (0,37)
Precuneo direito	1,12 (0,18)	0,87 (0,17)	0,95 (0,25)
Polo temporal superior direito	0,75 (0,10)	0,93 (0,19)	0,91 (0,20)

FSC: Fluxo Sanguíneo Cerebral; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DDA: Demência devido à Doença de Alzheimer; DP: Desvio Padrão.

4.4 Comparação dos dados qualitativos entre os grupos

Foram realizadas análises comparativas dos dados qualitativos entre os grupos controle, CCL e DDA fase leve, ajustadas para idade, gênero, escolaridade, estado civil, comorbidades e uso de anticolinesterásico, conforme descrito na tabela 8.

Tabela 8 – Comparação dos dados qualitativos

	OR	Valor-p	IC (95%)
MTA esquerdo			
CCL – Controle	9,63	0,02	(1,48 – 62,50)
CCL – DDA fase leve	0,71	0,74	(0,10 – 5,21)
Controle – DDA fase leve	0,07	0,03	(0,01 – 0,82)
MTA direito			
CCL – Controle	6,14	0,04	(1,01 – 37,41)
CCL – DDA fase leve	1,12	0,91	(0,15 – 8,41)
Controle – DDA fase leve	0,18	0,15	(0,02 – 1,90)
ERICA esquerdo			
CCL – Controle	9,09	0,04	(1,08 – 76,49)
CCL – DDA fase leve	0,90	0,93	(0,09 – 8,61)
Controle – DDA fase leve	0,10	0,10	(0,01 – 1,57)
ERICA direito			
CCL – Controle	7,91	0,07	(0,81 – 76,94)
CCL – DDA fase leve	1,04	0,98	(0,11 – 9,84)
Controle – DDA fase leve	0,13	0,15	(0,01 – 2,14)
Koedam			
CCL – Controle	2,03	0,55	(0,20 – 20,49)
CCL – DDA fase leve	0,72	0,78	(0,08 – 6,92)
Controle – DDA fase leve	0,36	0,48	(0,02 – 6,19)
Fazekas			
CCL – Controle	6,92	0,04	(1,09 – 43,90)
CCL – DDA fase leve	0,45	0,42	(0,06 – 3,17)
Controle – DDA fase leve	0,07	0,03	(0,01 – 0,73)

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DDA: Demência devido à Doença de Alzheimer; MTA: *Medial Temporal Atrophy*; ERICA: *Entorhinal Cortex Atrophy*.

Quando comparado o grupo CCL com o controle, observou-se diferença com relação a MTA esquerdo (OR 9,63; $p=0,02$), MTA direito (OR 6,14; $p=0,04$), ERICA esquerdo (OR 9,09; $p=0,04$) e Fazekas (OR 6,92; $p=0,04$). Não foi observada diferença com relação a ERICA direito e Koedam.

Quando comparado o grupo CCL com DDA fase leve, não houve diferença com relação à avaliação qualitativa.

Quando comparado o grupo controle com DDA fase leve, observou-se diferença com relação a MTA esquerdo (OR 0,07; $p=0,03$) e Fazekas (OR 0,07; $p=0,03$).

4.5 Comparação dos dados quantitativos entre os grupos

Foram realizadas análises comparativas dos dados quantitativos entre os grupos controle, CCL e DDA fase leve, ajustadas para idade, gênero, escolaridade, estado civil, comorbidades e uso de anticolinesterásico, conforme descrito na tabela 9.

Tabela 9 – Comparação dos dados quantitativos

	Diferença estimada	Valor-p	IC (95%)
Hipocampo esquerdo (mm³)			
CCL – Controle	-311,38	0,15	(-710,81 – 88,06)
CCL – DDA fase leve	-8,51	1,00	(-471,01 – 454,00)
Controle – DDA fase leve	302,87	0,35	(-228,14 – 833,88)
Hipocampo direito (mm³)			
CCL – Controle	-428,59	0,06	(-872,96 – 15,78)
CCL – DDA fase leve	-69,78	0,94	(-584,31 – 444,76)
Controle – DDA fase leve	358,81	0,31	(-231,93 – 949,55)
Índice de Assimetria			
CCL – Controle	-1,24	0,99	(-19,98 – 17,50)
CCL – DDA fase leve	-2,20	0,97	(-23,89 – 19,50)
Controle – DDA fase leve	-0,96	0,99	(-25,87 – 23,95)
Substância branca (mm³)			
CCL – Controle	-46855,00	0,16	(-108090,00 – 14381,00)
CCL – DDA fase leve	35587,00	0,44	(-35318,00 – 106492,00)
Controle – DDA fase leve	82442,00	0,04	(1035,99 – 163848,00)
Substância cinzenta (mm³)			
CCL – Controle	-3192,84	0,99	(-57133,00 – 50747,00)
CCL – DDA fase leve	-26703,00	0,55	(-89160,00 – 35754,00)
Controle – DDA fase leve	-23510,00	0,70	(-95218,00 – 48197,00)
Fluido cerebroespinal (mm³)			
CCL – Controle	72742,00	0,32	(-49404,00 – 194888,00)
CCL – DDA fase leve	-14246,00	0,97	(-155679,00 – 127187,00)
Controle – DDA fase leve	-86988,00	0,40	(-249367,00 – 75392,00)

IC: Intervalo de Confiança; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DDA: Demência devido à Doença de Alzheimer.

Quando comparado o grupo controle com DDA fase leve, estimou-se que o controle apresenta o volume de substância branca 82442 mm³ maior que DDA fase leve, com valor-p=0,04 (IC 1035,99 – 163848,00).

Gráfico 1. Boxplot representando a comparação do volume de substância branca (mm³) entre os grupos

Não foram observadas diferenças entre os grupos com relação ao volume dos hipocampus esquerdo e direito, Índice de Assimetria, volume da substância cinzenta e volume do fluido cerebrospinal.

Foram realizadas análises comparativas dos dados quantitativos de FSC normalizados entre os grupos controle, CCL e DDA fase leve, ajustadas para idade, gênero, escolaridade, estado civil, comorbidades e uso de anticolinesterásicos, conforme descrito na tabela 10.

Tabela 10 – Comparação dos dados quantitativos de FSC normalizados

	DE	Valor-p	IC (95%)
Cingulado posterior esquerdo			
CCL – Controle	-0,38	0,02	(-0,70 – -0,05)
CCL – DDA fase leve	-0,29	0,15	(-0,66 – 0,08)
Controle – DDA fase leve	-0,09	0,87	(-0,34 – 0,52)
Cingulado posterior direito			
CCL – Controle	-0,45	0,02	(-0,82 – -0,08)
CCL – DDA fase leve	-0,31	0,20	(-0,74 – 0,12)
Controle – DDA fase leve	0,14	0,7	(-0,35 – 0,64)
Precuneo direito			
CCL – Controle	-0,28	<0,01	(-0,49 – -0,07)
CCL – DDA fase leve	-0,05	0,88	(-0,29 – 0,19)
Controle – DDA fase leve	0,23	0,11	(-0,041 – 0,51)
Polo temporal superior direito			
CCL – Controle	0,22	0,03	(0,02 – 0,43)
CCL – DDA fase leve	0,02	0,97	(-0,21 – 0,26)
Controle – DDA fase leve	-0,20	0,17	(-0,47 – 0,07)

FSC: Fluxo Sanguíneo Cerebral; IC: Intervalo de Confiança; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DDA: Demência devido à Doença de Alzheimer.

Quando comparado o grupo CCL com controle, observou-se redução no FSC nas seguintes regiões: cingulado posterior esquerdo (diferença estimada de -0,38; $p=0,02$), cingulado posterior direito (diferença estimada de -0,45; $p=0,02$) e precuneo direito (diferença estimada de -0,28; $p < 0,01$). Observou-se também aumento no FSC na seguinte região: polo temporal superior direito (diferença estimada de 0,22; $p=0,03$).

Gráfico 2. Boxplot representando a comparação do FSC no cíngulo posterior esquerdo entre os grupos

Gráfico 3. Boxplot representando a comparação do FSC no cíngulo posterior direito entre os grupos

Gráfico 4. Boxplot representando a comparação do FSC no precuneo direito entre os grupos

Gráfico 5. Boxplot representando a comparação do FSC no polo temporal superior direito entre os grupos

4.6 Correlação dos dados de atrofia e FSC entre os grupos

Para análise de correlação entre as variáveis que descrevem atrofia e FSC, foi realizado Coeficiente de Correlação de Spearman, representado por matriz de correlação.

Gráfico 6. Matriz de Correlação de Spearman – amostra total

Quando observada a amostra total, as medidas de atrofia representadas por volume de hipocampo direito e esquerdo, substância branca e cinzenta, correlacionaram-se positivamente entre-se si e negativamente com escores de atrofia representados por MTA direito, MTA esquerdo, ERICA direito, ERICA esquerdo e Koedam. Sendo que esses escores de atrofia correlacionaram-se positivamente entre si. As medidas de volume de hipocampo direito e esquerdo e substância cinzenta correlacionaram-se positivamente com FSC na região do cingulado posterior esquerdo. O Índice de Assimetria correlacionou-se positivamente com o FSC no precuneo direito. O volume de substância branca correlacionou-se negativamente com FSC em polo temporal superior direito, enquanto o volume de fluido

cerebroespinhal correlacionou-se positivamente com o FSC nessa região. Observou-se também que o FSC no cíngulo posterior esquerdo, direito e precuneo correlacionaram-se positivamente entre si, enquanto o FSC no polo temporal superior direito correlacionou-se negativamente com FSC no cíngulo posterior direito e precuneo direito.

Gráfico 7. Matriz de Correlação de Spearman – grupo controle

Quando observado o grupo controle, as medidas de atrofia representadas por volume de hipocampo direito e esquerdo, substância branca e cinzenta, correlacionaram-se positivamente entre si, assim como os escores de atrofia representados por MTA direito, MTA esquerdo, ERICA direito, ERICA esquerdo e Koedam. Os escores de atrofia ERICA direito e esquerdo correlacionaram-se positivamente com o FSC no cíngulo posterior direito. O FSC no precuneo direito correlacionou-se positivamente com FSC no cíngulo posterior direito.

Gráfico 8. Matriz de Correlação de Spearman – grupo CCL

Quando observado o grupo CCL, as medidas de atrofia representadas por volume de hipocampo direito e esquerdo e substância branca, correlacionaram-se positivamente entre si e negativamente com os escores de atrofia MTA direito, MTA esquerdo e ERICA esquerdo. Sendo que os escores de atrofia correlacionaram-se positivamente entre si. O volume de substância cinzenta correlacionou-se positivamente com FSC no cingulado posterior esquerdo. O fluido cerebroespinal correlacionou-se positivamente com o FSC no polo temporal superior direito. O FSC no cingulado posterior direito, esquerdo e precuneo direito correlacionaram-se positivamente entre si.

Gráfico 9. Matriz de Correlação de Spearman – grupo DDA fase leve

Quando observado o grupo DDA fase leve, as medidas de atrofia representadas por volume de hipocampo direito e esquerdo correlacionaram-se positivamente entre si e negativamente com os escores de atrofia representados por MTA direito, MTA esquerdo, ERICA direito e ERICA esquerdo. Sendo que os escores de atrofia correlacionaram-se positivamente entre si. As medidas de atrofia não se correlacionaram com as medidas de FSC nas regiões avaliadas. O FSC no polo temporal superior direito correlacionou-se negativamente com o FSC no precuneo direito.

5 DISCUSSÃO

O número de casos de DDA aumentou nos últimos anos e se tornou um problema para o indivíduo, seus familiares e também para saúde pública. Sabendo que a DA é um *continuum* que pode apresentar alterações prodrômicas, como o CCL, o diagnóstico precoce seria útil para direcionar a abordagem dos pacientes, além de permitir o estudo da fisiopatologia e de novas drogas para o tratamento. Esse diagnóstico precoce poderia ser realizado por meio de diversas ferramentas, dentre elas os exames de neuroimagem. O presente estudo forneceu dados de IRM do encéfalo dos seguintes grupos: controle, CCL e DDA fase leve, buscando evidenciar alterações relacionadas a atrofia e FSC e se tais alterações apresentavam correlação.

Indivíduos incluídos na amostra não apresentavam rastreio para sintomas depressivos que pudessem interferir na avaliação neuropsicológica. A média da pontuação no MEEM no grupo controle foi de 29 (DP 1,55), no grupo CCL de 25,56 (DP 3,14) e no grupo DDA fase leve de 19,13 (DP 3,72). O Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, evidenciando alteração de funcionalidade, foi utilizado como critério para diferenciar portadores de CCL de DDA fase leve, sendo observados valores médios de 2,06 (DP 1,65) e 16 (8,28). Todas essas medidas revelaram valores esperados nos grupos avaliados. A Escala de Hachinski apresentou valores médios nos grupos controle, CCL e DDA fase leve de 0,55 (DP 0,52), 0,94 (DP 0,68) e 0,87 (DP 0,52) respectivamente, reduzindo a possibilidade de demência vascular como etiologia associada.

Com relação aos dados qualitativos, os voluntários do grupo controle e pacientes com CCL apresentaram escores de MTA esquerdo (1 no grupo controle e 7 no CCL) e direito (1 no grupo controle e 5 no CCL) com pontuação de três. Tal achado pode estar associado a subjetividade da avaliação por meio de escala visual na IRM do encéfalo. Estudos sugerem que a avaliação apresenta melhores resultados quando realizada com dados volumétricos processados por softwares (Z, 2014).

Com relação aos dados qualitativos, quando comparado o grupo CCL com o grupo controle, o primeiro apresentou mais chance de ter maiores escores em MTA esquerdo (OR 9,63; $p=0,02$; IC 1,48 – 62,50), MTA direito (OR 6,14; $p=0,04$; IC 1,01 – 37,41) ERICA esquerdo (OR 9,09; $p=0,04$; IC 1,08 – 76,49) e Fazekas (OR 6,92; $p=0,04$; IC 1,09 – 43,90). O hipocampo e o córtex entorrinal são estruturas que apresentam alterações precoces associadas ao processo de neurodegeneração e,

por isso, já podem ser visualizadas em pacientes com diagnóstico de CCL, sendo documentadas por maiores escores em MTA e ERICA se comparado com os voluntários saudáveis (WM; ECM, 2021). O córtex entorrinal é uma das primeiras estruturas que apresentam alterações na DA, sendo que seu volume pode diminuir progressivamente do estágio pré-clínico até CCL, mesmo antes de alterações serem observadas no hipocampo (KHAN et al., 2014). Tais alterações estão relacionadas ao declínio cognitivo em pacientes com diagnóstico de CCL (QIAN et al., 2018) (MÁRQUEZ; YASSA, 2019). Alterações cerebrovasculares, particularmente de pequenos vasos, documentadas pela Escala de Fazekas podem ser consideradas fatores de risco para neurodegeneração, sendo uma causa importante de comprometimento cognitivo (RIZVI et al., 2018). Tanto a gravidade quanto a distribuição dessas alterações de pequenos vasos podem alterar o risco e a progressão da DDA e podem ser observadas em fases precoces como CCL (LEE et al., 2016).

Com relação aos dados quantitativos, observou-se que o grupo controle apresentou volume de substância branca maior que o grupo DDA fase leve, sendo que a diferença estimada foi de 82442 mm³ ($p=0,04$; IC 1035,99 – 163848,00). Estudo anterior evidenciou a mesma alteração descrita, com redução predominantemente em região temporal medial, parietal inferior e frontal média, em pacientes com diagnóstico de DDA. Tal achado está associado a atrofia cortical com desmielinização das fibras (GUO et al., 2010). Outro estudo evidenciou que a alteração de substância branca pode ser detectada em estágios precoces de DA, incluindo CCL e até fases pré-clínicas, especialmente em região temporal e parietal, sugerindo que tal alteração é uma característica precoce da doença (AR et al., 2017), porém no presente estudo não foi encontrada tal alteração no grupo CCL.

Embora tenha sido observado que os volumes dos hipocampus esquerdo e direito e da substância cinzenta diminuíram progressivamente do grupo controle para o grupo CCL e DDA fase leve, não houve diferença significativa ($p>0,05$), quando realizada a comparação entre esses grupos. Assim como o aumento do volume do fluido cerebrospinal, observado progressivamente do grupo controle para o grupo CCL e DDA fase leve, também não apresentou diferença significativa ($p>0,05$) na comparação. Tais achados podem estar relacionados à atrofia cerebral e consequente aumento do volume ventricular (B et al., 2014), porém não foram observadas diferenças, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra. Estudo prévio

evidenciou os mesmo achados, exceto por ter apresentado diferença significativa na redução do volume do hipocampo esquerdo, quando comparado grupo controle com DDA fase leve (A GUEDES et al., 2021), o que pode ser explicado pela atrofia cerebral regional assimétrica característica da DA, conforme descrito em outros estudos (C et al., 2004) (SG et al., 2010) (S et al., 2017). Estudo que comparou controles com CCL e DDA fase leve evidenciou que o volume de substância cinzenta apresenta redução no grupo CCL, particularmente nos lobos temporais medial e lateral (GONG et al., 2017). Tal achado não foi observado no presente estudo também provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.

Com relação aos dados quantitativos de FSC normalizados, quando comparado o grupo CCL com o grupo controle, o primeiro apresentou redução do FSC nas regiões do cíngulo posterior esquerdo (DE -0,38; $p=0,02$; IC -0,70 – -0,05), cíngulo posterior direito (DE -0,45; $p=0,02$; IC -0,82 – -0,08) e precuneo direito (DE -0,28; $p<0,01$; IC -0,49 – -0,07). Diversos estudos têm demonstrado hipoperfusão em várias áreas do encéfalo, porém os achados mais consistentes têm sido relatados no cíngulo posterior e precuneo, regiões relacionadas a desempenho cognitivo (WIERENGA; HAYS; ZLATAR, 2014), achados condizentes com o presente estudo. Estudo publicado em 2019 demonstrou que tal alteração apresenta bom desempenho em diferenciar controle de CCL e controle de DDA fase leve, mas não em diferenciar CCL de DDA fase leve o que poderia ser explicado pelo fato de que a hipoperfusão é mais acentuada em fases precoces da doença, antes da demência estabelecida, quando tal alteração não é tão evidente (B et al., 2019). Outro estudo demonstrou que CCL e DDA fase leve apresentam alterações semelhantes de perfusão, em particular hipoperfusão em cíngulo posterior e precuneo, além de hiperperfusão em temporal médio (W et al., 2020), sendo que esse achado não foi evidenciado no presente estudo. O achado relacionado a hiperperfusão foi aumento de FSC no polo temporal superior direito (DE 0,22; $p=0,03$; IC 0,02 – 0,43) quando comparado o grupo CCL com o grupo controle. Alguns estudos demonstraram hiperperfusão em fases precoces, podendo ser justificada como mecanismo compensatório à neurodegeneração (A et al., 2020) (EF et al., 2020) (KR et al., 2021).

De modo geral, o achado mais consistente é hipoperfusão no cíngulo posterior, desde as fases pré-clínicas até o CCL e demência instalada, podendo ser considerado um biomarcador funcional da doença (SIERRA-MARCOS, 2017). Estudos longitudinais têm observado hipoperfusão em cíngulo posterior em idosos

saudáveis que desenvolvem déficit cognitivo subsequente, podendo ser uma ferramenta útil para prever a conversão (XEKARDAKI et al., 2015) (JB et al., 2018) (A; Z, 2021).

Estudo publicado em 2017 analisou pacientes com diagnóstico de DDA fase leve, seguidos por 2 anos, e verificou que a taxa de declínio de FSC, em particular nas regiões posteriores, pode ter valor associado ao declínio cognitivo, ou seja, alteração de FSC também pode ser considerado marcador prognóstico na DA (MR et al., 2017).

No grupo CCL observou-se que quanto menor o volume da substância cinzenta, menor o FSC no cíngulo posterior esquerdo. Nesse mesmo grupo, quanto maior o volume de fluido cerebroespinal, consequente à redução volumétrica encefálica, maior o FSC no polo temporal superior direito. O FSC nas regiões do cíngulo posterior direito, esquerdo e precúneo direito apresentam-se reduzidas. Reduções no FSC aparecem no início da progressão da DA e puderam ser observadas no presente estudo na fase prodômica de CCL. Porém, sabe-se que tais alterações de FSC tendem a evoluir com a progressão da doença (W et al., 2020), o que não foi observado no estudo pois no grupo DDA fase leve não foi observada correlação entre as medidas de atrofia e FSC. Tal achado pode ser devido ao pequeno tamanho amostral. Aqueles que apresentam alteração de FSC na fase prodômica de CCL podem estar sob risco de progressão para DDA pois as alterações de FSC muitas vezes precedem mudanças estruturais (CHANDRA; DERVENOULAS; POLITIS, 2019), isso pode explicar a ausência de correlação de outras medidas de atrofia com o FSC nas regiões estudadas. Dessa forma, correlação pode existir e ser fator de risco para progressão para DA, porém a ausência da correlação nessa fase não exclui a influência do FSC na atrofia associada à DA.

Reduções do FSC são comuns na DA e aparecem no início da progressão da doença contribuindo para a sua patologia, porém os mecanismos envolvidos ainda não são bem esclarecidos. Estudos adicionais são necessários para melhorar essa compreensão e a interação entre os diferentes mecanismos que levam a alteração do FSC e suas consequências, podendo inclusive orientar o desenvolvimento de terapias futuras com melhor resposta.

Estudos com ASL para quantificação de FSC no *continuun* da DA apresentam grande variabilidade com relação ao número da amostra, diagnóstico da fase em que

o indivíduo se encontra, além das diferentes técnicas de ASL utilizadas, incluindo métodos de PLD diferentes, dificultando a comparação dos achados.

6 LIMITAÇÕES

Apesar de todos os indivíduos terem sido cuidadosamente selecionados, a ausência de biomarcadores para patologia amiloide e dados genéticos não foram avaliados.

O desenho transversal do estudo não permite a observação de conversão dos pacientes para CCL e DDA fase leve, o que somente seria possível com acompanhamento longitudinal dos indivíduos da amostra. Outra limitação associada ao desenho transversal é não permitir estabelecer relação de causa e efeito entre os achados e a DA.

O tamanho relativamente pequeno da amostra interfere na análise comparativa e identificação das diferenças entre os grupos. Cálculos de tamanho amostral para estudos com ASL definem número de indivíduos muito grande, por esse motivo trabalhamos com amostra de conveniência baseada na maioria dos estudos já realizados.

Estudos com desenho longitudinal e tamanho da amostra maior são necessários para verificar o papel da IRM do encéfalo na evolução do *continuum* da DA, além de confirmar e fortalecer a correlação da atrofia com FSC.

7 CONCLUSÕES

Nos pacientes com diagnóstico de CCL, a redução de FSC no cíngulo posterior esquerdo apresentou correlação com atrofia da substância cinzenta, assim como o aumento de FSC no polo temporal superior direito apresentou correlação com aumento de fluido cerebroespinal, evidenciando a provável influência do FSC na atrofia encefálica relacionada à DA. Em conjunto, estes achados posicionam o FSC como um possível biomarcador vascular para diagnóstico da DA em fases precoces.

O estudo demonstrou que pacientes com diagnóstico de CCL, quando comparados com o grupo controle, apresentaram maiores escores de atrofia evidenciados por MTA esquerdo, MTA direito e ERICA esquerdo; assim como redução de FSC no cíngulo posterior esquerdo, cíngulo posterior direito e precúneo direito, além de aumento de FSC no polo temporal superior direito.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2020 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's and Dementia**, v. 16, n. 3, p. 391–460, 1 mar. 2020.

A, C.; Z, W. Longitudinal Cerebral Blood Flow Changes in Normal Aging and the Alzheimer's Disease Continuum Identified by Arterial Spin Labeling MRI. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 81, n. 4, p. 1727–1735, 2021.

A, F. et al. Increased cerebral blood flow with increased amyloid burden in the preclinical phase of alzheimer's disease. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 51, n. 2, p. 505–513, 1 fev. 2020.

A GUEDES, R. C. et al. Quantitative Analysis of Synthetic Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's Disease. 2021.

ABRAHA, I. et al. **Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. the SENATOR-OnTop series**BMJ OpenBMJ Publishing Group, , 1 mar. 2017. .

AISEN, P. S. et al. **On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum**Alzheimer's Research and TherapyBioMed Central Ltd., , 9 ago. 2017. .

ALBERT, M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, v. 7, n. 3, p. 270–279, 2011.

AR, H. et al. Microstructural white matter alterations in preclinical Alzheimer's disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging. **PloS one**, v. 12, n. 3, 1 mar. 2017.

ARVANITAKIS, Z.; SHAH, R. C.; BENNETT, D. A. Diagnosis and Management of Dementia: Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 322, n. 16, p. 1589–1599, 22 out. 2019.

ASSIS, L. de O. et al. O QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS DE PFEFFER: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA BRASILEIRA. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 20, n. 1, 2 set. 2015.

ATRI, A. **The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management** *Medical Clinics of North America* W.B. Saunders, , 1 mar. 2019. .

B, K. et al. Association between neuropathology and brain volume in the Framingham Heart Study. **Alzheimer disease and associated disorders**, v. 28, n. 3, p. 219–225, 2014.

B, T. et al. Regional Cerebral Blood Flow in the Posterior Cingulate and Precuneus and the Entorhinal Cortical Atrophy Score Differentiate Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to Alzheimer Disease. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 40, n. 10, p. 1658–1664, 2019.

BERNACKI, R. E.; BLOCK, S. D. Communication about serious illness care goals: A review and synthesis of best practices. **JAMA Internal Medicine**, v. 174, n. 12, p. 1994–2003, 1 dez. 2014.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 59, n. 3 A, p. 532–536, 2001.

BRIGGS, R.; KENNELLY, S. P.; O'NEILL, D. Drug treatments in Alzheimer's disease. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**, v. 16, n. 3, p. 247–253, 1 jun. 2016.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3 B, p. 777–781, 2003.

C, P. et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. **Neurobiology of aging**, v. 25, n. 3, p. 303–310, 2004.

C, W. et al. Age-Related Changes of Normal Cerebral and Cardiac Blood Flow in Children and Adults Aged 7 Months to 61 Years. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 1, 1 jan. 2016.

CAMPOS, M. C. et al. Confiabilidade do Teste dos Cinco Dígitos em adultos brasileiros. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 65, n. 2, p. 135–139, 1 abr. 2016.

CARRARINI, C. et al. **Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions** *Frontiers in Neurology* Frontiers Media S.A., , 16 abr. 2021. .

CHANDRA, A.; DERVENOULAS, G.; POLITIS, M. **Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment** *Journal of Neurology* Dr.

Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG, , 1 jun. 2019. .

CHEN, J. et al. **Different durations of cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis***Clinical Interventions in Aging*Dove Medical Press Ltd., , 2019. .

CHEN, L. et al. Comparison of effects of different dietary interventions on cognitive function in Alzheimer's disease: Protocol for systematic review and network meta-analysis. **BMJ Open**, v. 11, n. 1, 15 jan. 2021.

CP, H. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 140, n. 6, p. 566–572, 1982.

DC, A. et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. **Magnetic resonance in medicine**, v. 73, n. 1, p. 102–116, 1 jan. 2015.

DE-PAULA, V. J. et al. Alzheimer's disease. **Subcellular Biochemistry**, v. 65, p. 329–352, 29 maio 2012.

DETURE, M. A.; DICKSON, D. W. **The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease***Molecular Neurodegeneration*BioMed Central Ltd., , 2 ago. 2019. .

DU, Z. et al. **Physical activity can improve cognition in patients with alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials***Clinical Interventions in Aging*Dove Medical Press Ltd., , 2018. .

EF, M. et al. Regional hyperperfusion in cognitively normal APOE ϵ 4 allele carriers in mid-life: analysis of ASL pilot data from the PREVENT-Dementia cohort. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 91, n. 8, p. 861–866, 1 ago. 2020.

ENKIRCH, S. J. et al. The ERICA score: An MR imaging-based visual scoring system for the assessment of entorhinal cortex atrophy in Alzheimer disease. **Radiology**, v. 288, n. 1, p. 226–233, 1 jul. 2018.

FAZEKAS, F. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. **American Journal of Roentgenology**, v. 149, n. 2, p. 351–356, 1987.

FONSECA COTTA, M. et al. Validade discriminante do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey: comparação entre idosos normais e idosos na fase inicial da

doença de Alzheimer Palavras-chave RAVLT, memória, envelhecimento, doença de. 2011.

FREDERIKSEN, K. S. et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 10, p. 1805–1820, 1 out. 2020.

GONG, N. J. et al. Differential microstructural and morphological abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Evidence from cortical and deep gray matter. **Human Brain Mapping**, v. 38, n. 5, p. 2495–2508, 1 maio 2017.

GRADE, M. et al. **A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice**NeuroradiologySpringer Verlag, , 1 dez. 2015. .

GUO, X. et al. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. **Neuroscience letters**, v. 468, n. 2, p. 146, 4 jan. 2010.

JACK, C. R. et al. **Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade**The Lancet NeurologyLancet Publishing Group, , 2010. .

JACK, C. R. et al. **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease**Alzheimer's and DementiaElsevier Inc., , 1 abr. 2018. .

JB, D. V. et al. Arterial-spin-labeling (ASL) perfusion MRI predicts cognitive function in elderly individuals: A 4-year longitudinal study. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 48, n. 2, p. 449–458, 1 ago. 2018.

JOE, E.; RINGMAN, J. M. **Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: Clinical management and prevention**The BMJBMJ Publishing Group, , 6 dez. 2019. .

KHAN, U. A. et al. Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 304–311, fev. 2014.

KOEDAM, E. L. G. E. et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. **European Radiology**, v. 21, n. 12, p. 2618–2625, dez. 2011.

KR, T. et al. Regional hyperperfusion in older adults with objectively-defined subtle cognitive decline. **Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 41, n. 5, p. 1001–1012, 1 maio 2021.

KUMAR, A.; SINGH, A.; EKAVALI. **A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update***Pharmacological Reports*Elsevier, , 2015. .

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159, mar. 1977.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. **Alzheimer's disease***European Journal of Neurology*Blackwell Publishing Ltd, , 1 jan. 2018. .

LEE, S. et al. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. **Annals of Neurology**, v. 79, n. 6, p. 929–939, 1 jun. 2016.

LEHMANN, M. et al. Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 20, n. 2, p. 587–598, 2010.

LEOCADI, M. et al. **An update on magnetic resonance imaging markers in AD***Therapeutic Advances in Neurological Disorders*SAGE Publications Ltd, , 2020. .

LIVINGSTON, G. et al. **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission***The Lancet*Lancet Publishing Group, , 8 ago. 2020. .

LLORET, A. et al. **When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers***International Journal of Molecular Sciences*MDPI AG, , 1 nov. 2019. .

LOY, C. T. et al. **Genetics of dementia***The Lancet*Lancet Publishing Group, , 1 mar. 2014. .

MÁRQUEZ, F.; YASSA, M. A. **Neuroimaging Biomarkers for Alzheimer's Disease***Molecular Neurodegeneration*BioMed Central Ltd., , 7 jun. 2019. .

MCCABE, M.; YOU, E.; TATANGELO, G. Hearing Their Voice: A Systematic Review of Dementia Family Caregivers' Needs. 2016.

MCKHANN, G. et al. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. **Neurology**, v. 34, n. 7, p. 939–944, 1 jul. 1984.

MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease NIH Public Access. **Alzheimers Dement**, v. 7, n. 3, p. 263–269, 2011.

MCSHANE, R. et al. **Memantine for dementia** **Cochrane Database of Systematic Reviews** John Wiley and Sons Ltd, , 20 mar. 2019. .

MF, F.; SE, F.; PR, M. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

MOLONY, S. L. et al. **Person-Centered Assessment and Care Planning** **Gerontologist** Gerontological Society of America, , 18 jan. 2018. .

MOURA, S.; MOURA, S. M.; HAASE, V. G. Características psicométricas e dados normativos do Teste das Três Palavras e Três Figuras (3P3F) no Brasil. **Psico**, v. 39, n. 4, 16 abr. 2009.

MR, B. et al. Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease. **European radiology**, v. 27, n. 3, p. 1169–1175, 1 mar. 2017.

NASCIMENTO, E. do; FIGUEIREDO, V. L. M. de. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 15, n. 3, p. 603–612, 2002.

O'BRIEN, J. T. et al. **Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology** **Journal of Psychopharmacology** SAGE Publications Ltd, , 1 fev. 2017. .

O'BRIEN, R. J.; WONG, P. C. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. 2011.

O'BRYANT, S. E. et al. Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores: A Texas Alzheimer's Research Consortium Study. **Archives of neurology**, v. 65, n. 8, p. 1091, ago. 2008.

O, B. et al. Causes and consequences of baseline cerebral blood flow reductions in Alzheimer's disease. **Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 41, n. 7, p. 1501–1516, 1 jul. 2021.

ORRELL, M. et al. Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: single-blind, multicentre, pragmatic randomised controlled trial. 2021.

PARADELA, E. M. P.; LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 918–923, 1 dez. 2005.

PAULA FOSS, M. et al. Mattis Dementia Rating Scale (DRS) Normative data for the Brazilian middle-age and elderly populations MATTIS DEMENTIA RATING SCALE (DRS): DADOS NORMATIVOS PARA AS POPULAÇÕES BRASILEIRAS DE MEIA-IDADE E IDOSOS. **Dement Neuropsychol**, v. 7, n. 4, p. 374–379, 2013.

PETERSEN, R. C. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. **Neurology**, v. 90, n. 3, p. 126–135, 1 jan. 2018.

PETRONE, P. M. et al. Prediction of amyloid pathology in cognitively unimpaired individuals using voxel-wise analysis of longitudinal structural brain MRI. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 11, n. 1, p. 72, 17 ago. 2019.

PORTO, C. S. et al. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 2 B, p. 339–345, 2003.

QIAN, L. et al. The associated volumes of sub-cortical structures and cognitive domain in patients of Mild Cognitive Impairment. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 56, p. 56–62, 1 out. 2018.

R, V.; L, P.; HS, M. Treatment of vascular risk factors in patients with a diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review. **BMC medicine**, v. 12, n. 1, 11 nov. 2014.

RATHORE, S. et al. **A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages** NeuroImage Academic Press Inc., , 15 jul. 2017. .

REY, A. **L'Examen clinique en psychologie : par André Rey ... [3e édition.]**. Paris: Presses universitaires de France, 1970.

RIZVI, B. et al. The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. **Neurobiology of Aging**, v. 64, p. 25–32, 1 abr. 2018.

S, R. B. da S. F. et al. Neuro-degeneration profile of Alzheimer's patients: A brain

morphometry study. **NeuroImage. Clinical**, v. 15, p. 15–24, 2017.

SANCHEZ, M. A. dos S.; CORREA, P. C. R.; LOURENÇO, R. A. Cross-cultural Adaptation of the “Functional Activities Questionnaire - FAQ” for use in Brazil. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 4, p. 322–327, 2011.

SCHELTENS, P. et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 55, n. 10, p. 967–972, 1992.

SCHELTENS, P. et al. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: Interobserver reliability. **Journal of Neurology**, v. 242, n. 9, p. 557–560, set. 1995.

SCHMIDT, R. et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer’s disease. **European Journal of Neurology**, v. 22, n. 6, p. 889–898, 1 jun. 2015.

SG, M. et al. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. **Human brain mapping**, v. 31, n. 9, p. 1339–1347, set. 2010.

SHEIKH, J. I.; YESAVAGE, J. A. 9/geriatric depression scale (Gds) recent evidence and development of a shorter version. **Clinical Gerontologist**, v. 5, n. 1–2, p. 165–173, 18 nov. 1986.

SIERRA-MARCOS, A. Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. 2017.

STERN, Y. et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. **Alzheimer’s and Dementia**, 2018.

TIWARI, S. et al. **Alzheimer’s disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics** International Journal of Nanomedicine Dove Medical Press Ltd., , 2019. .

VC, H. et al. Cerebral blood flow in dementia. **Archives of neurology**, v. 32, n. 9, p. 632–637, 1975.

VERGHESE, P. B.; CASTELLANO, J. M.; HOLTZMAN, D. M. **Apolipoprotein E in Alzheimer’s disease and other neurological disorders** The Lancet

Neurology Lancet Neurol, , mar. 2011. .

VERMUNT, L. et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. **Alzheimer's and Dementia**, v. 15, n. 7, p. 888–898, 1 jul. 2019.

W, D. et al. Cerebral Blood Flow Is Associated with Diagnostic Class and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 76, n. 3, p. 1103–1120, 2020.

WEINTRAUB; S. Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. **Principles of Behavioral Neurology**, p. 71–123, 1985.

WELLER, J.; BUDSON, A. **Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment** F1000Research F1000 Research Ltd, , 31 jul. 2018. .

WIERENGA, C. E.; HAYS, C. C.; ZLATAR, Z. Z. Cerebral Blood Flow Measured by Arterial Spin Labeling MRI as a Preclinical Marker of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 42, n. s4, p. S411–S419, 1 jan. 2014.

WM, van O.; ECM, de L. Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 4, p. 1–34, 2 fev. 2021.

XEKARDAKI, A. et al. Arterial spin labeling may contribute to the prediction of cognitive deterioration in healthy elderly individuals. **Radiology**, v. 274, n. 2, p. 490–499, 1 jan. 2015.

XU, W. et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 86, n. 12, p. 1299–1306, 1 dez. 2015.

YU, H.; WU, J. **Amyloid- β : A double agent in Alzheimer's disease?** Biomedicine and Pharmacotherapy Elsevier Masson s.r.l., , 1 jul. 2021. .

Z, W. Characterizing early Alzheimer's disease and disease progression using hippocampal volume and arterial spin labeling perfusion MRI. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 42 Suppl 4, p. S495–S502, 2014.

ZHANG, N.; GORDON, M. L.; GOLDBERG, T. E. **Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI at resting state in normal aging and Alzheimer's disease** Neuroscience and Biobehavioral Reviews Elsevier Ltd, , 1 jan. 2017. .

ZHAO, Q. F. et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 190, p. 264–271, 15 jan. 2016.

ANEXOS

Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Utilidade das técnicas quantitativas de ressonância magnética no diagnóstico da fase pré-clínica da demência por doença de Alzheimer

Pesquisador: Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnollitto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50766015.3.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.410.499

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo prospectivo, longitudinal, no qual se fará acompanhamento de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e Doença de Alzheimer (DA), para verificar se o CCL é uma condição pré-doença de Alzheimer ou uma condição isolada. Para tanto, serão utilizadas técnicas quantitativas de Ressonância Magnética, como espectroscopia, estudo de perfusão cerebral pelo método de ASL ("arterial spin labeling").

Serão incluídos 15 pacientes com CCL e 15 pacientes com DDA fase inicial (CDR-1), seguidos no ambulatório de demências do serviço de Geriatria do HCFMRP- USP, que serão submetidos a exames de Ressonância Magnética 3,0 Teslas. Obter-se-ão imagens que permitem avaliar morfologia, metabolismo (espectroscopia) e fluxo cerebral (ASL), de acordo com o protocolo utilizado no serviço de Radiologia.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar características morfológicas, metabólicas e perfusionais do encéfalo de idosos com diagnóstico de CCL e o encéfalo de idosos com DDA na fase leve (CDR 1) nos exames de neuroimagem utilizando as seguintes técnicas de RM: convencional, espectroscopia e ASL. Além deste objetivo primário, verificar se as alterações da DDA já podem ser encontradas em pacientes com CCL, podendo esta corresponder a uma fase pré-clínica da doença e esclarecer o papel das

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.410.499

alterações microvasculares na fisiopatologia da DDA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há benefícios diretos aos participantes da pesquisa, somente, para futuros pacientes, em casos de resultados positivos. Os riscos são mínimos e incluem o desconforto dos exames de Ressonância Magnética que não terão meio de contraste endovenoso.

Também há que se considerar o risco de violabilidade do sigilo médico, inerente à qualquer projeto de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa segue os preceitos do Conselho Nacional de Saúde. O termo de consentimento livre e esclarecido é redigido de maneira clara e acessível a leigos e, mais importante, dirigido a acompanhantes dos pacientes, uma vez que está se lidando com pessoas com comprometimento cognitivo, em graus variados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram adequadamente preenchidos. Cronograma e orçamento detalhados. Comentário sobre TCLE vide acima

Recomendações:

Recomendamos tentar formatar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em apenas 2 páginas de forma que a parte de assinaturas não fique separadas (desmembradas do restante do texto do documento).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO			
Bairro: MONTE ALEGRE	CEP: 14.048-900		
UF: SP	Município: RIBEIRÃO PRETO		
Telefone: (16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144	E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.410.499

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_616186.pdf	07/11/2015 08:23:45		Aceito
Outros	documentoUPC.pdf	07/11/2015 08:23:17	Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnolitto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.doc	29/10/2015 20:36:39	Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnolitto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	29/10/2015 20:33:25	Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnolitto	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	29/10/2015 20:31:28	Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnolitto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	29/10/2015 20:28:56	Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnolitto	Aceito
Folha de Rosto	doc05243120151029152406.pdf	29/10/2015 20:24:52	Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnolitto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 16 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa: **“Influência do Fluxo Sanguíneo Cerebral na Perda Volumétrica Encefálica Relacionada à Doença de Alzheimer”**

O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é para tentarmos entender melhor a causa de doenças que levam a perda de memória, dentre elas a Doença de Alzheimer. Dessa forma, poderemos estudar novas opções de tratamento curativo.

A coleta de dados será realizada através de avaliação da memória e exame de Ressonância Magnética da cabeça, sendo necessário para isso duas visitas ao HCFMRP.

O exame de Ressonância Magnética é um método de obtenção de imagens através de um forte campo magnético. Alguns pacientes podem apresentar agitação quando estiverem no aparelho. Objetos metálicos devem ser retirados antes de entrar no aparelho (aparelhos auditivos, próteses dentárias, óculos, grampos de cabelo, chave, aparelho celular, relógios, brincos, anéis, correntes, pulseiras, cartão de banco, etc.). Durante todo o exame é necessário manter-se deitado, de costas, imóvel para que a imagem não saia tremida ou desfocada.

Todos os pacientes serão seguidos no ambulatório de Demências do serviço de Geriatria do HCFMRP durante e após o final do estudo, por tempo indeterminado.

O senhor(a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar, e é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

A sua identidade será tratada com padrões profissionais de sigilo. Os resultados das avaliações de memória e exames de Ressonância Magnética da cabeça serão enviados para o senhor(a) e permanecerão confidenciais, sendo utilizados para isso codificação dos dados e senha de acesso ao banco de dados. Seu nome ou material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. O senhor(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma via deste consentimento será arquivada e outra será fornecida ao senhor(a).

A participação no estudo não acarretará custos para o participante da pesquisa e seu acompanhante, e serão ressarcidos valores, tais como gastos com transporte e alimentação para os dias de avaliação no HCFMRP.

Eu, _____, responsável pelo paciente _____,

fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. Fui certificado de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dúvidas poderei chamar o pesquisador **Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnollitto** no telefone (16) 98112-5300 e no e-mail misscudeler@usp.br, ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo no telefone (16) 3602-2228 e no e-mail cep@hcrp.fmrp.usp.br.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Declaro que concordo em participar desse estudo, que me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas, e de que tive o tempo necessário para a tomada da decisão de forma autônoma.

Declaro também que recebi uma via deste termo de consentimento livre.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de ____.

nome participante/responsável legal

assinatura

nome pesquisador

assinatura

nome testemunha

assinatura

Anexo C – Comprovante de Submissão do artigo

15/08/2021

Gmail - [NeuroImage: Clinical] New Manuscript: Submission Confirmation

Maria Izaura Sedoguti Scudeler Agnollitto <misscudeler@gmail.com>

[NeuroImage: Clinical] New Manuscript: Submission Confirmation

NeuroImage: Clinical <em@editorialmanager.com>

15 de agosto de 2021 16:23

Responder a: "NeuroImage: Clinical" <support@elsevier.com>

Para: Maria Izaura Sedoguti Scudeler <misscudeler@gmail.com>

Title: Application of Magnetic Resonance Imaging Techniques in the Diagnosis of the Prodromal Phase of Alzheimer's Disease

Corresponding Author: Dr. Maria Izaura Sedoguti Scudeler

Authors: Renata Ferranti Leoni; Maria Paula Foss; Julia Palaretti; Marcela Calil Cayres; Vitor Pansarim; Julio Cesar

Nather Junior; Maria Clara Zanon Zotin; Eduardo Ferriolli; Nereida Kilza da Costa Lima; Antonio Carlos dos Santos;

Julio Cesar Moriguti

Article Type: Regular Article

Dear Dr. Scudeler,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in NeuroImage: Clinical.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Editorial Manager for NeuroImage: Clinical as an Author:

<https://www.editorialmanager.com/ynicl/>

If you do not know your confidential password, you may reset it by clicking this link: <https://www.editorialmanager.com/ynicl/login.asp?i=628289&l=H71RJWW0>

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Please be aware that NeuroImage: Clinical offers the 3D visualization viewer for the neuroimaging data embedded in published online articles. Hence, we would like to encourage you to upload the neuroimaging data (in NIFTI format) as supplementary material with your manuscript to our online submission system during the article revision stage. More information can be found at: <http://www.elsevier.com/3DNeuroimaging>

Thank you for submitting your manuscript to NeuroImage: Clinical. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,
Editorial Manager
NeuroImage: Clinical

#AU_YNICL#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ynicl/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.