Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

MURILO BICUDO CINTRA

**Detecção da atrofia regional na Doença de
Alzheimer comparando medidas lineares e
volumétricas**

Ribeirão Preto - SP

2010

MURILO BICUDO CINTRA

**Detecção da atrofia regional na Doença de
Alzheimer comparando medidas lineares e
volumétricas**

Tese de Mestrado ao Departamento de Clínica
Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências Médicas

Área: Neurorradiologia (Neurociências).

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos.

Ribeirão Preto - SP

2010

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

FICHA CATALOGRÁFICA

Cintra, Murilo Bicudo.
Medidas Lineares da Região Mesial Temporal em Tomografia
Computadorizada e Ressonância Magnética na Doença de
Alzheimer. Ribeirão Preto, 2010.
Tese de Mestrado, apresentada ao Departamento de Clínica
Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo. Área de Concentração: Clínica
Médica. Orientador: Santos Antonio Carlos dos – Ribeirão
Preto, 2010.
1) Doença de Alzheimer; 2) Medidas Lineares; 3)
Imagem de Tomografia e Ressonância Magnética; 4)
Volumetria.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Cintra, Murilo Bicudo.

Medidas Lineares da Região Mesial Temporal em Tomografia

Computadorizada e Ressonância Magnética na Doença de Alzheimer

Tese de Mestrado ao Departamento de Clínica Médica
da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências Médicas.

Área: Clínica Médica.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar a Deus pelo dom da vida.

Ao grupo de pacientes selecionados neste trabalho, que me proporcionaram a oportunidade de estudar mais profundamente a Doença de Alzheimer e contribuir para as diretrizes de um correto diagnóstico.

Aos meus pais Nilton e Célia, sempre presentes em minhas lutas e conquistas.

A minha esposa Regiane e meus filhos Larissa e Davi, enviados por Deus para me dar ânimo e força na longa caminhada até chegar aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu maior mestre e único guia de minha vida.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos, pelo exemplo como médico e orientador exemplar todos estes anos. Obrigado por estar sempre presente em cada etapa dos meus estudos e ter me impulsionado a procurar o melhor da área de radiologia.

Ao profissional Cássio que tanto me ajudou nos dados estatísticos, tudo teria ficado muito mais difícil sem sua participação nesta fase final.

A todos os funcionários, minha sincera gratidão pela paciência com todos os pedidos destes anos de estudo.

A minha amada esposa Regiane pelo apoio e incentivo, sem o qual não terminaria esse trabalho.

Resumo

Cintra, Murilo Bicudo. **Deteção da atrofia regional na Doença de Alzheimer comparando medidas lineares e volumétricas**. 2010. 97 pág. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

RESUMO: JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Como não existem marcadores biológicos da doença de Alzheimer (AD), a identificação in vivo da atrofia do lobo temporal medial utilizando neuroimagem é o melhor método adjuvante para avaliação clínica e neuropsicológica. No entanto a volumetria manual do hipocampo e córtex entorrinal consome tempo e tem uma grande variabilidade interobservadores, o que limita o uso clínico de rotina. O objetivo deste estudo foi comparar a validade de métodos simples e rápido através de medida linear dos ventrículos e das estruturas do lobo temporal com volumetria automática computadorizada, relacionadas com a viabilidade da detecção do AD. **MÉTODOS:** Foram adquiridos exames de tomografia computadorizada (TC) em 19 pacientes com DA e sem doença cerebrovascular (DCV), selecionados a partir de uma coorte de idosos rastreados em uma população da comunidade e submetidos a um rastreio CT. O grupo controle foi composto por 26 familiares de portadores de idade para a economia social partida. Os sujeitos foram selecionados após a exclusão de doenças cardiovasculares, tumores e outras doenças. Também se adquiriu exames de ressonância Magnética (RM), sequência 3D gradiente-eco rápida, em 26 pacientes com DA e 15 idosos saudáveis. As imagens foram utilizadas para delinear medidas lineares no hipocampo, cornos temporal e frontal dos ventrículos laterais, e a cisterna supratentorial de pacientes com DA e controles normais, todas as medições testadas por diferentes autores com resultados bem sucedidos. Realizamos também medidas de volume do hipocampo em RM utilizando um método automatizado FreeSurfer rotulados com um protocolo de publicação do manual. **RESULTADOS:** Após a comparação entre os grupos e a análise estatística, ajustada para idade e sexo, a análise discriminante com todas as medições, não houve significância estatística na capacidade de diferenciar entre os grupos. A mesma análise de medidas volumétricas foi satisfatória na diferenciação entre AD e grupo controle, com nível de significância $p < 0,05$ em quase todas as medidas. **CONCLUSÃO:** Em nosso grupo, o método de medidas lineares do hipocampo em TC e RM, não tinham capacidade de discriminar entre pacientes com DA e controle, mas a volumetria automática usando o pacote de código aberto tinha bom poder discriminatório.

Palavras-chaves: 1) Doença de Alzheimer; 2) Medidas Lineares; 3) Imagem de Tomografia e Ressonância Magnética; 4) Volumetria.

Abstract

Cintra, MB. **Title: Detection of regional atrophy in the disease Alzheimer comparing linear and volumetric.** 2010. 97 pg. Msc Thesis. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

BACKGROUND AND PURPOSE: Because there are no biomarkers for Alzheimer's disease (AD), the *in vivo* identification of the medial temporal lobe atrophy using neuroimage is the best adjuvant to clinical and neuropsychological assessment. However the manual volumetry of the hippocampus and entorhinal cortex is time consuming and has a big interrater variability what limits its routine clinical use. The aim of this study was to compare the validity of simple and fast linear measure of ventricles and temporal lobe structures with computed automatic volumetry related to the feasibility to detect AD. **METHODS:** We acquired computed tomography (CT) scans in 19 patients with AD and no cerebrovascular disease (CVD) selected from a cohort of elder people screened in a community population and submitted to CT screening. The control group was composed for 26 relatives of the patients for age social economics match. The subjects were selected after exclusion of CVD, tumors and other diseases. We also acquired MRI, including a 3D magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence, in 26 AD patients and in 15 healthy elderly. The images were used to delineate linear measurements in the hippocampus, temporal and frontal horn of the lateral ventricles, and suprasellar cistern from patients with AD and normal control subjects, all measurements tested for different authors with successful results. We also performed volumetric measures of hippocampus in MRI using an automated method labeled FreeSurfer with a published manual protocol for the determination of hippocampal volumes. **RESULTS:** After comparing the groups and statistical analysis, adjusted for age and sex, discriminate analysis with all measurements, there was no statistical significance in the ability to differentiate between the groups. The same analysis of volumetric measures was satisfactory in differentiating between AD and control group, with significance level $p < 0.05$ in almost all measures. **CONCLUSION:** In our group, the method of linear measurements of the hippocampus in CT and MRI had no capacity to discriminate between patients with AD and control, but automatic volumetry using open source package had good discriminatory power.

Keywords: 1) Alzheimer's disease, 2) Magnetic resonance imaging 3) computed tomography 4) Linear Measures, 5) image of CT and MRI, 6) Volumetry.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS:

Figura 1: Segmentação automática com software Freesurfer das estruturas estudadas.	33
Figura 2: Imagem em volume 3D dos hipocampos de pacientes com DA e controle através do software freesurfer, mostrando a redução volumétrica do paciente com DA.....	33
Figura 3: Radiografia digital com traçados dos cortes tomográficos com angulação infra-órbitomeatal.....	34
Figura 4: Medida do lobo frontal transverso. A medida A corresponde ao lobo frontal transverso	39
Figura 5: Medida do corno frontal dos ventrículos laterais (A).	40
Figura 6: Box-Plot da distribuição dos grupos DA e Controle da Largura dos Cornos Frontais.....	41
Figura 7: Box-Plot das medidas de largura do corno temporal entre os grupos DA e controle.	42
Figura 8: Histograma das Medidas da Largura do Corno Temporal. Controle.....	43
Figura 9: Histograma das Medidas da Largura do Corno Temporal. DA	43
Figura 10: Medida da cisterna supra-selar (A).	44
Figura 11: Box-Plot das medidas de largura da cisterna supra-selar entre os grupos DA e controle.	45
Figura 12: Histograma das medidas da LCSS, grupo Controle.....	45
Figura 13: Histograma das medidas LCSS, grupo DA.	46
Figura 14: Medida da Razão Temporal, sem a relação entre a maior medida do corno temporal em A e o lobo frontal transverso em B.	47
Figura 15: Box-Plot da razão temporal entre os grupos DA e controle.	47

Figura 16: Histograma das variáveis Razão temporal; controle.	48
Figura 17: Histograma da variável Razão temporal; DA.	48
Figura 18: Medida da Razão da Cisterna SS é a relação da CSS em A e o lobo frontal transverso em B.....	49
Figura 19: Box-Plot da Razão da CSS entre os grupos DA e controle.	50
Figura 20: Histograma das variáveis da amostra CSS; controle.	50
Figura 21: Histograma das variáveis da amostra CSS; DA.....	51
Figura 22: Medida do Índice Bifrontal em CT. A medida A corresponde ao lobo frontal transverso e B à largura do corno frontal.	52
Figura 23: Box-Plot do Índice Bifrontal entre os grupos DA e controle.	52
Figura 24: Histograma das medidas Índice Bifrontal, grupo Controle.	53
Figura 25: Histograma das medidas Índice Bifrontal, grupo DA.....	53
Figura 26: Medida da largura do hipocampo direito.	56
Figura 27: Box-Plot da largura do hipocampo direito entre os grupos DA e controle.	57
Figura 28: Medida da largura do hipocampo esquerdo.....	57
Figura 29: Box-Plot da largura do hipocampo esquerdo entre os grupos DA e controle.	58
Figura 30: Medida da altura do hipocampo direito.	58
Figura 31: Box-Plot da altura do hipocampo direito entre os grupos DA e controle..	59
Figura 32: Medida da altura do hipocampo esquerdo.	59
Figura 33: Box-Plot da altura do hipocampo esquerdo entre os grupos DA e controle.	60
Figura 34: Box-Plot da espessura do hipocampo direito entre os grupos DA e controle.	61
Figura 35: Medida da espessura do hipocampo esquerdo.....	61
Figura 36: Gráfico de Correlação entre Medidas de estruturas diferentes (Grupo 0- Controle; Grupo 1-DA).....	63
Figura 37: Gráfico de Correlação entre Medidas de estruturas diferentes (Grupo 0- Controle; Grupo 1-DA).....	63
Figura 38: Gráfico de correlação entre medidas Altura hipocampo D e E.	64
Figura 39: Gráfico de Concordância entre Altura Hipocampo D e E.	64
Figura 40: Gráfico de Correlação entre Espessura hipocampo D e E.....	65
Figura 41: Gráfico tipo Bland and Altman da Espessura hipocampo D e E.	65

Figura 42: Gráfico de Correlação de Volume Córtex entorrinal D e E (mm ³).....	66
Figura 43: Gráfico tipo Bland and Altman de volume córtex entorrinal D e E.	66
Figura 44: Gráfico tipo Bland and Altman (concordância) das medidas Largura e Espessura do hipocampo direito.	67
Figura 45: Figura 46: Gráfico tipo Bland and Altman (concordância) das medidas CSS e largura do hipocampo direito.....	67
Figura 47: Gráfico tipo Bland and Altman (concordância) das medidas Altura e volume do hipocampo direito.....	68
Figura 48: Gráfico tipo Bland and Altman (concordância) das medidas Altura e volume do hipocampo direito.....	68
Figura 49: Curva ROC para a medida do diâmetro corno temporal.....	74
Figura 50: Curva ROC para a medida do Hipocampo esquerdo:.....	86
 Tabela 1: Tabela descritiva das variáveis sexo, idade do grupo CT com DA.	37
Tabela 2: Tabela descritiva das variáveis sexo, idade do grupo CT controle.	38
Tabela 3: Tabela da distribuição de sexo do grupo CT.....	38
Tabela 4:Tabela descritiva da variável Largura dos cornos frontais, grupo Controle.	41
Tabela 5: Tabela descritiva da variável Largura dos cornos frontais, grupo DA.	41
Tabela 6: Tabela descritiva da variável Largura dos cornos temporais, grupo DA e controle.	42
Tabela 7: Tabela descritiva da variável Largura da Cisterna Supra-selar grupo DA e controle.	44
Tabela 8: Tabela de variáveis de dispersão da amostra da Razão Temporal.	47
Tabela 9: Tabela de variáveis de dispersão da amostra Razão da Cisterna Supra-selar.	49
Tabela 10: Tabela de variáveis de dispersão do Índice Bifrontal.....	52
Tabela 11: Tabela descritiva das variáveis sexo, idade do grupo RM Controles.....	54
Tabela 12: Tabela descritiva das variáveis sexo, idade do grupo RM com DA.....	55
Tabela 13: Tabela: Resumo dos dados de medidas de dispersão de idade, grupo RM controle.	55
Tabela 14: Resumo dos dados de medidas de dispersão de idade, grupo RM DA..	55
Tabela 15: Tabela das medidas de resumo da largura do hipocampo direito.....	56

Tabela 16: Tabela de variáveis de dispersão da amostra largura do hipocampo esquerdo.....	57
Tabela 17: Tabela de variáveis de dispersão da amostra largura do hipocampo direito.....	58
Tabela 18: Tabela de variáveis de dispersão da amostra altura do hipocampo esquerdo.....	59
Tabela 19: Tabela de variáveis de dispersão da amostra espessura do hipocampo direito.....	60
Tabela 20: Tabela de variáveis de dispersão da amostra espessura do hipocampo esquerdo.....	62
Tabela 21: Tabela de medidas de resumo da idade grupo CT.	69
Tabela 22: Tabela de cálculo da significância da variável lobo frontal transverso, corrigida por sexo e idade.	70
Tabela 23: Tabela de cálculo da significância da variável largura do corno frontal, corrigida por sexo e idade.	70
Tabela 24: Tabela de cálculo da significância da variável largura dos cornos temporais, corrigida por sexo e idade.....	71
Tabela 25: Tabela de cálculo da significância da variável largura da cisterna supra-selar, corrigida por sexo e idade.....	71
Tabela 26: Tabela de cálculo da significância da variável razão temporal, corrigida por sexo e idade.	72
Tabela 27: Tabela de cálculo da significância da variável razão da CSS, corrigida por sexo e idade.	72
Tabela 28: Tabela de cálculo da significância da variável índice bifrontal, corrigida por sexo e idade.	73
Tabela 29: Coordenadas da curva ROC, variável diâmetro do corno temporal.	75
Tabela 30: Tabela de medidas de resumo da idade grupo RM.....	76
Tabela 31: Tabela de cálculo da significância da largura do hipocampo direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.....	78
Tabela 32: Tabela de cálculo da significância da variável largura do hipocampo esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	78
Tabela 33: Tabela de cálculo da significância da altura do hipocampo direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.....	79

Tabela 34: Tabela de cálculo da significância da variável altura do hipocampo esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	79
Tabela 35: Tabela de cálculo da significância da variável espessura do hipocampo direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	80
Tabela 36: Tabela de cálculo da significância da variável espessura do hipocampo esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	80
Tabela 37: Tabela de cálculo da significância da variável volume do córtex entorrinal direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	81
Tabela 38: Tabela de cálculo da significância da variável volume do córtex entorrinal esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	81
Tabela 39: Tabela de cálculo da significância da variável volume do hipocampo direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	82
Tabela 40: Tabela de cálculo da significância da variável volume do hipocampo esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	82
Tabela 41: Tabela de cálculo da significância da variável volume da amígdala direita, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	83
Tabela 42: Tabela de cálculo da significância da variável volume da amígdala esquerda, ajustada por sexo, crânio TR e idade.	84
Tabela 43: Tabela de correlação entre as variáveis de volumetria.	85

ÍNDICE REMISSIVO:

1. INTRODUÇÃO:	18
1.1.2. Aspectos demográficos:	18
1.2: Demência:	19
1.2.1: Aspectos históricos:	19
1.2.2. Epidemiologia:	20
1.2.3. Definição:	21
1.3. Doença de Alzheimer:	21
1.3.1. Achados histológicos:	22
1.3.2. Volume cerebral.	23
1.3.2.1. Atrofia da região mesial temporal:	24
1.3.2.2. Métodos de medidas:	24
1.4.1. Significância.	25
2. OBJETIVO.	26
2.1. Objetivo Geral:	26
2.2. Objetivos Específicos:	27
3. METODOLOGIA:	27
3.1. Grupos de Estudo:	28
3.1.2. Critérios de inclusão e exclusão:	28
3.1.3. Amostra:	29
3.2. Exames de ressonância nuclear magnética:	30

3.2.1.Aquisição:	30
3.2.2: Pós-processamento das imagens:	31
3.2.2.1: Medidas lineares:	31
3.2.2.2: Volumetria:	31
3.3.: Exames de tomografia computadorizada:	33
3.3.1. Aquisição:	33
3.3.2: Pós-processamento das imagens:	34
4. RESULTADOS:	37
4.1.Relatório Estatístico	37
4.1.1. Grupo CT:	37
4.1.1.1 Casuística.	37
4.1.1.2. Análise estatística descritiva das variáveis lineares CT:	39
4.1.1.2.1. Lobo frontal transverso:	39
4.1.1.2.2. Largura do Corno Frontal:	40
4.1.1.2.3. Largura dos Cornos Temporais.	42
4.1.1.2.4. Largura Cisterna Supra-selar:	43
4.1.1.2.5. Índice bifrontal (largura do corno frontal/ lobo frontal transverso).	51
4.1.2. Grupo RM:	54
4.1.2.1. Casuística:	54
4.1.2.2. Análise estatística descritiva das variáveis lineares RM:	56
4.1.2.2.1. Largura do Hipocampo Direito.	56
4.1.2.2.2. Largura do Hipocampo Esquerdo.	57
4.1.2.2.3. Altura do Hipocampo Direito.	58
4.1.2.2.4. Altura do Hipocampo Esquerdo.	59
4.1.2.2.5. Espessura do Hipocampo Direito.	60
4.1.2.2.6. Espessura Hipocampo Esquerdo.	61
4.1.3. Análise de concordância e correlação entre as variáveis.	62
4.1.3.1. Grupo CT:	62
4.1.3.2. Grupo RM:	63
4.1.3.3. Grupo RM Volumetria:	66
4.1.3.4. Grupo RM e CT:	67
4.1.3.5. Grupo RM e Volumetria:	68
4.1.4. Testes de hipóteses:	69
4.1.4.1. Análise estatística das variáveis lineares CT:	69

4.1.4.1.1. Lobo frontal transverso:	70
4.1.4.1.2. Largura do corno frontal:	70
4.1.4.1.3. Largura dos cornos temporais:	70
4.1.4.1.4. Largura cisterna supra-selar:	71
4.1.4.1.5. Razão Temporal:	71
4.1.4.1.6. Razão da Cisterna Supra-selar:	72
4.1.4.1.7. Índice bifrontal:	73
4.1.4.1.8. Todas as variáveis:	73
4.1.4.2. Análise estatística das variáveis lineares RM:	76
4.1.4.2.1. Largura do hipocampo direito:	78
4.1.4.2.2. Largura do hipocampo esquerdo:	78
4.1.4.2.3. Altura do hipocampo direito:	79
4.1.4.2.4. Altura do hipocampo esquerdo:	79
4.1.4.2.5. Espessura do hipocampo direito:	80
4.1.4.2.6. Espessura hipocampo esquerdo:	80
4.1.4.3. Análise estatística das variáveis de volumetria RM:	81
4.1.4.3.1. Córtex entorrinal direito:	81
4.1.4.3.2. Córtex entorrinal esquerdo:	81
4.1.4.3.3. Volume do hipocampo direito:	82
4.1.4.3.4. Volume do Hipocampo Esquerdo:	82
4.1.4.3.5. Volume amígdala direita:	83
4.1.4.3.6. Volume amígdala esquerda:	83
5. DISCUSSÃO:	88
5.1. Resumo dos resultados dos grupos CT e RM:	88
5.1.1. Amostra:	88
5.1.2. Distribuição:	89
5.1.3. Correlação e Concordância:	89
5.2. Testes de hipóteses:	90
5.2.1. Medidas lineares:	90
5.2.1.1. Medidas lineares CT:	91
5.2.1.2. Medidas lineares RM:	92
5.2.1.3. Volumetria em RM:	92
6. CONCLUSÃO:	93

1. INTRODUÇÃO:

Esse trabalho visa testar a hipótese de que medidas lineares do hipocampo realizadas em exames de rotina em tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) realizadas de uma forma simples em exames de rotina teriam capacidade discriminatória para diferenciar um grupo de controle e outro de pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer (DA). Comparamos também o método com medidas lineares e o método automatizado de volumetria em RM.

Justificamos o trabalho, pois o método de medidas lineares é um método simples e totalmente acessível, podendo ser realizado através de ferramentas simples em qualquer computador, diferentemente da volumetria, que é um método com pouco acesso na prática clínica.

1.1. Envelhecimento Populacional:

A população mundial apresenta um fenômeno global de transição demográfica, caracterizado pelo envelhecimento populacional. Até o início do século XX, notava-se um crescimento populacional com altas taxas de natalidade e de mortalidade. Esse padrão de crescimento populacional foi gradativamente substituído por baixa natalidade e baixa mortalidade, associado ao aumento da expectativa de vida [ONU; 2006]. Esse fato foi mais evidente nos países desenvolvidos, principalmente na Europa. Porém, desde as duas últimas décadas do século XX esse fenômeno de transição demográfica também vem ocorrendo nos países em desenvolvimento [ONU, 2006].

1.1.2. Aspectos demográficos:

O Brasil também participa desta mudança, sendo que atualmente apresenta um acelerado envelhecimento populacional, com um aumento expressivo da população acima dos 60 anos. Esse grupo etário correspondia a 3,2% da população total em 1900; 4,7% em 1960 e estima-se que 13,8% da população total no Brasil em 2025 seja acima de 60 anos (Ramos et al., 1987).

A população mundial acima de 60 anos é de aproximadamente 150 milhões de pessoas, e em 2025 essa população será de 225 milhões.

Essa mudança na distribuição da pirâmide populacional mundial causa uma transformação em múltiplos setores da sociedade, como por exemplo, no setor econômico (aumento de aposentadorias, pensões, etc.). Na área de saúde, nota-se um aumento do número de doenças com maior prevalência nesta faixa etária, que são doenças próprias desta idade e distintas das que acometem a população mais jovem. Incluída nas doenças do idoso está a demência, considerada atualmente um problema de saúde pública (Charchat-Fichman H, 2005).

1.2. Demência:

1.2.1. Aspectos históricos:

No século XIX, um psiquiatra francês chamado Jean-Étienne Domingues Esquirol, discípulo de Philippe Pinel e seu sucessor no Hospital de Sapêtrière em Paris, iniciou o conceito de diferenciação entre demência e deficiência mental (*Des maladies mentale*, 1838, Paris, Balliere).

O médico alemão Alois Alzheimer no dia três de novembro de 1906 na cidade de Tübingen, durante a realização do 37º encontro da Sociedade de psiquiatria da Alemanha, no sudeste daquele país, com um caso intitulado de “Eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde” “Uma Doença Peculiar (característica, estranha, esquisita) dos Neurônios do Córtex Cerebral”. Ele descreve o caso da Frau August D (*Zeitschrift fur Psychiatrie*, 1907)

August D. adoeceu quando tinha 51 anos e faleceu aos 56. Sua enfermidade teve início após uma grande crise de ciúmes de seu marido. Evoluiu com perda rápida e progressiva da memória. Em pouco tempo apresentava grave desorientação no tempo e espaço. Seis meses depois apresenta sinais inequívocos de demência de evolução rápida. Não apresentava déficit motor, andava e movimentava os braços normalmente.

Foi a óbito após quatro anos e meio de internação. Os sintomas haviam iniciado 11 meses antes da internação. Sua enfermidade durou exatos 5 anos e 1 mês.

O estudo de autópsia cerebral evidenciou acentuada atrofia cerebral, enovelados de neurofibrilas e lesões com focos miliares como grão de milho, mais tarde chamadas de placas senis, acometendo as células do córtex cerebral.

Na 8ª edição (1910) do livro *Handbook of Psychiatry*, Kraepelin declara: "Os achados de necrópsia mostraram alterações que representam uma séria forma de demência pré-senil. As placas eram muito numerosas e praticamente um terço das células corticais haviam desaparecido. No seu lugar foram encontrados conglomerados de neurofibrilas". Ele menciona pela primeira vez "doença de Alzheimer". Kraepelin introduziu o epônimo, doença de Alzheimer (*Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 1910).

Porém, até 1968, antes da comunicação de Lauter, no Simpósio de Lausanne sobre demência senil, a doença de Alzheimer (DA) e a demência senil não se diferenciavam, sendo a DA considerada somente como uma forma mais precoce da demência senil (Lauter, 1968).

Os autores Terry e Kidd (1960) demonstraram alterações estruturais no cérebro de pessoas com demência precoce tipo Alzheimer (Kidd, 1963; Terry et al., 1964). Também corroborando com esses achados, Roth, M. et al., reconheceram a doença de Alzheimer como uma entidade isolada (Roth et al., 1966).

Em 1987, o DSM III (Manual Diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais- EUA) diferencia a DA da demência senil (Association., 2000)

1.2.2. Epidemiologia:

O envelhecimento populacional causou também um aumento da prevalência das doenças senis, destacando-se a demência, considerada como um problema de saúde pública (Charchat-Fichman H, 2005). Sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade, sendo de 5% na população com mais de 60 anos e 20% naqueles com idade superior a 80 anos. A incidência de demência também cresce com a idade (0,6% na faixa de 65-69 anos; 8,4% com mais de 85 anos) (Paykel et al., 1994; Almeida, 1998).

1.2.3. Definição:

Demência é definida como uma síndrome clínica causada por algum tipo de lesão cerebral, podendo ser de múltiplas etiologias, tendo como característica essencial o comprometimento da memória recente e tardia, associado a comprometimento do pensamento abstrato, julgamento, outros distúrbios de funções corticais altas ou alterações da personalidade. Essas alterações devem ser intensas o suficiente ao ponto de interferir na função ocupacional ou social da pessoa, na ausência de delirium (McKhann et al., 1984; Association., 2000). Ela é caracterizada por múltiplos déficits cognitivos, incluindo memória e ao menos um dentre os seguintes distúrbios (Runeson & Rich, 1994):

- Afasia.
- Apraxia.
- Agnosia
- Perda de funções executivas.

Pode ser definida ainda por deterioração cognitiva e intelectual, associado a redução da capacidade funcional global de um indivíduo (Caramelli, 2000).

Dentre as múltiplas causas de demência, a DA é responsável pela maioria dos casos, sendo cerca de 75% dos casos de demência no mundo. Também no Brasil, a DA é causa importante, correspondendo a aproximadamente 10% das pessoas com demência acima de 65 anos e 50% daquelas com mais de 85 anos (Bachman et al., 1992; Bebbington, 1992; Vale & Miranda, 2002).

1.3. Doença de Alzheimer:

A DA é um distúrbio neurológico progressivo relacionado com a idade, no qual o paciente inicia o quadro geralmente com perda de memória progressiva, evoluindo com anosognosia e desorientação do tempo e espaço. Sintomas corticais focais desenvolvem-se ao longo da evolução da doença. Dentre esses o sintoma mais freqüente é a afasia. Outros sintomas são alteração de personalidade e comportamento, podendo apresentar até distúrbios paranóides e alteração de humor

que variam da depressão à agitação a agressividade. Outras características são a ausência de rebaixamento do nível de alerta e a evolução clínica rápida (declínio da memória em pelo menos 6 meses) (Terry e al., 1964).

1.3.1. Achados histológicos:

Macroscopicamente o encéfalo do idoso apresenta uma redução volumétrica, com alargamento dos sulcos, cisternas e aumento das dimensões dos ventrículos cerebrais (Hubbard & Anderson, 1981). O efeito da idade sobre o encéfalo é evidente com medidas do peso do encéfalo, onde durante a vida ele é maior na adolescência e apresenta-se praticamente estável até os 50 anos nos homens e 60 anos nas mulheres. Posteriormente há uma perda volumétrica em torno de 0,2 a 0,3% ao ano (Dekaban, 1978).

Esse declínio ocorre por perda neuronal e atrofia, sendo não uniforme, comprometendo principalmente as regiões dos lobos frontais, temporais e parietais, principalmente nas camadas piramidais do córtex cerebral das estruturas límbicas (hipocampo e córtex entorrinal) (Braak & Braak, 1995).

Além da perda numérica de neurônios, a redução numérica das sinapses, a incapacidade de reparação da mielina pelos oligodendrócitos e consequente perda de sua integridade. O processo de desmielinização causa deficiência progressiva da transmissão dos impulsos neurais e prejuízo na sincronia do lobo temporal com áreas associativas. Essa desconexão afeta primariamente funções dependentes do sincronismo, incluindo as funções cognitivas superiores e a aquisição de memória recente (Bartzokis, 2004; Erten-Lyons et al., 2009). Há ainda aumento intracortical dos níveis de colesterol e ferro, que promove maior agregação de beta-amiloide, com maior toxicidade neuronal.

Além dessas alterações histológicas, os pacientes com DA apresentam alterações características, que são as placas senis (PS) ou amilóides e os emaranhados neurofibrilares (EN), que devem ser em número acima do normal, corrigido pela idade, associado a perda neuronal difusa (Mirra et al., 1991; Braak & Braak, 1995; Bennett et al., 2006). As alterações envolvem quase a totalidade do cérebro, com relativa preservação do lobo occipital.

As placas senis, neuríticas ou amilóides são estruturas esféricas constituídas de um núcleo central de uma proteína chamada amilóide, cercada por terminações nervosas degeneradas. A proteína amilóide contém 40-42 aminoácidos chamados beta-amilóide, que resulta de processo proteolítico de proteínas amilóides maiores. Acredita-se que um processamento anormal da proteína amilóide precursora resulta em fragmentação em peptídeos insolúveis, tóxicos, que iniciam uma cascata de degeneração (Yaari & Corey-Bloom, 2007).

Emaranhados neurofibrilares são outro achado característico dos pacientes com DA. Os emaranhados neurofibrilares são encontrados no interior dos neurônios e são compostos de filamentos pareados em espiral de microtúbulos hiperfosforilados, associados a proteína tau. O seu depósito citoplasmático pode causar uma quebra da estrutura do citoesqueleto celular, levando a morte.

Outros achados anatomopatológicos da DA são angiomiopatia amilóide, degeneração granulovacuolar.

Mesmo as PS e os EM sendo consideradas como critérios definitivos para o diagnóstico de DA (SERAD e Braak) de acordo com sua concentração, corrigido por idade do paciente, associado ao quadro clínico, muitos estudos mostram que há sobreposição dos achados de patologia considerado típico do paciente com DA, com outras doenças degenerativas. Estudos mostram que pacientes clinicamente normais, possuem alterações histológicas típicas de Alzheimer (Erten-Lyons e al., 2009). Nota-se também o inverso, que pacientes com diagnóstico clínico de Alzheimer não apresentam histologia característica [32]. Esses achados indicam que o diagnóstico de DA através de achados histológicos são necessários, porém outros parâmetros estruturais podem também influenciar na fisiopatologia da DA, sendo um deles a redução volumétrica (Katzman et al., 1988; Hulette et al., 1998; Bennett e al., 2006; Yaari & Corey-Bloom, 2007).

1.3.2. Volume cerebral.

As alterações volumétricas do encéfalo são características importantes na fisiopatologia e diagnóstico no paciente com DA, apresentando alta correlação inversa com o diagnóstico clínico de DA (Braak & Braak, 1995), podendo então contribuir para o seu diagnóstico.

1.3.2.1. Atrofia da região mesial temporal:

Estudos volumétricos do encéfalo de necropsia em pacientes com DA e controle, evidenciaram atrofia global anormal da massa cerebral nos pacientes com DA, e mais acentuada na região mesial temporal naqueles com idade acima de oitenta anos (Hubbard & Anderson, 1981).

Outros estudos de imagem mostraram que no paciente com DA há uma atrofia cerebral desproporcionada, principalmente acometendo a região mesial do lobo temporal (Hyman et al., 1986; Braak et al., 1993; Pantel et al., 2000).

Esses achados corroboram com as alterações histológicas de destruição acentuada das vias perfurantes do hipocampo, causando desconexão da formação hipocampal com o córtex límbico e de associação (Hyman e al., 1986; Delacourte et al., 1999), expressando-se clinicamente com déficit de memória.

1.3.2.2. Métodos de medidas:

O método “in vivo” de mensurar o encefálico é através dos exames de imagem. Muitos estudos de imagem do encéfalo em ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) foram feitos para a avaliação do volume cerebral do paciente com DA.

Com o desenvolvimento dos métodos de imagem, principalmente a tomografia e a ressonância magnética, inúmeros estudos foram realizados para quantificar essa atrofia cerebral e criar critérios de imagem que possam contribuir de alguma forma para o diagnóstico “in vivo” de DA. Diversos autores utilizaram volumetria hipocampal por RM (Jack et al., 1998; Juottonen et al., 1998; Jack et al., 1999; Devanand et al., 2007). Esse método, apesar de eficiente em diferenciar os pacientes com DA e controle (Pantel e al., 2000), são ao mesmo tempo difíceis de serem aplicados na prática clínica, pois despendem grande quantidade de tempo e recursos (Juottonen e al., 1998; DeCarli, 2001; Chetelat & Baron, 2003).

Outro método utilizado por diversos autores é por medidas lineares da região mesial temporal tanto por RM quanto por CT. Esse método pode ser através de medidas diretas do hipocampo (Frisoni et al., 1996; Frisoni et al., 2002; Devanand e

al., 2007; Zhang et al., 2008) ou indiretas dos espaços liquóricos peri-hipocampais (Dahlbeck et al., 1991; Nestor et al., 2008).

1.4.1. Significância.

O diagnóstico precoce do paciente com DA pode acrescentar tempo e qualidade de vida ao paciente, desonerar a família e o estado de cuidados médicos hospitalares por um período variável e oferecer à família oportunidade de usufruir de um período de convívio lúcido, como também de preparar-se adequadamente para as necessidades futuras. A concomitância de alterações vasculares cerebrais e de outras alterações comuns nesta faixa etária, que podem ser co-responsáveis pelas alterações cognitivas, faz com que a classificação etiológica das demências não seja uma tarefa trivial. Em adição, os quadros iniciais confundem-se com padrões de normalidade cognitiva não muito bem conhecida para faixas etárias avançadas, dificultando o diagnóstico. Assim, estabelecer as características do diagnóstico precoce de DA tem sido alvo de diversos autores.

O “padrão ouro” para o diagnóstico das demências em geral “in vivo” é através de achados clínicos e testes neuropsiquiátricos (McKhann e al., 1984). Muitos estudos, porém, têm procurado possíveis marcadores da DA para auxílio e diagnóstico mais precoce da doença (Bennett et al., 2003; Turner, 2003).

O comprometimento da memória na DA, mesmo nos estágios iniciais, é uma manifestação evidente e marcante. A formação hipocampal e o giro para-hipocampal são estruturas cerebrais comprovadamente acometidas na DA e a conseqüente perda volumétrica em relação às demais estruturas do cérebro (Braak & Braak, 1995; Bennett e al., 2003). O estudo por imagem das estruturas mesiais do hipocampo tornou-se ferramenta útil no auxílio diagnóstico da DA. Muitos métodos de quantificação desta região em diagnóstico por imagem foram propostos, a fim de se identificar marcadores estruturais para a DA principalmente na fase inicial.

Considerando-se a volumetria um método de medida eficiente, porém quase sem aceitação na prática clínica por utilizarem ferramentas pouco disponíveis, de difícil e complexa realização ou ainda de alto custo, a quantificação em milímetros representa uma técnica quantitativa facilmente reproduzível na prática clínica diária, através de medidas lineares da região mesial temporal do hipocampo nos exames

de ressonância nuclear magnética e Tomografia Computadorizada para a diferenciação entre pacientes com doença de Alzheimer e controle. Essas técnicas visam servir como ferramentas diagnósticas da DA precoce, sem auxílio de ferramentas adicionais complexas atualmente utilizadas nos exames de imagem.

2. OBJETIVO.

2.1. Objetivo Geral:

Nosso objetivo é de estabelecer métodos de medidas lineares facilmente reproduzíveis na prática diária que possam diferenciar pacientes com DA e controle.

O atual trabalho visa avaliar a acurácia diagnóstica dos métodos de medidas lineares de atrofia da região mesial temporal através de imagens de RM e CT e compará-los com medidas semi-automáticas de volumetria.

2.2. Objetivos Específicos:

- Verificar um padrão de normalidade em medidas lineares de milímetros (mm) para a região mesial temporal.
- Associar as múltiplas medidas para melhor acurácia do método.
- Comparar os métodos de avaliação de atrofia através de medidas lineares e de volumetria nos exames de RM.

3. METODOLOGIA:

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo, de acordo com o processo n

3.1. Grupos de Estudo:

A partir de ambulatórios de Neurologia Comportamental e de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo, foram selecionados dois grupos:

Grupo CT – pessoas com exames de **Tomografia Computadorizada (CT)** do encéfalo, sendo esse grupo composto por **controle** (familiares de pacientes do ANCP e por pacientes de outros ambulatórios) e pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer (**DA**), estágio leve, acompanhadas no ANCP.

Grupo RM – pessoas com exames de **Ressonância Magnética (RM)** do encéfalo, sendo esse grupo composto por **controle** (familiares de pacientes do ANCP e por pacientes de outros ambulatórios) e pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer (**DA**), estágio leve, acompanhadas no ANCP

3.1.2. Critérios de inclusão e exclusão:

Pacientes com DA. Diagnóstico de DA estabelecido de acordo com critérios aceitos internacionalmente (CID-10, 1993; McKahn et al, 1984), com demência estagiada como leve (CDR 0,5 ou 1). Serão excluídas pessoas com DA associada a outra causa de demência.

Controle. Pessoas com funcionamento normal na comunidade, sem transtorno cognitivo; elas podem ter doenças sistêmicas, como hipertensão e diabetes, contanto que nem a doença nem seu tratamento prejudiquem a função cognitiva, no julgamento do médico. Serão excluídas pessoas com doenças neurológicas ou psiquiátricas ativas ou em uso de fármacos psicotrópicos.

A amostra foi então agrupada de acordo com os organogramas abaixo:

Organograma 1: Divisão a amostra no Grupo CT em DA e Controles.

Organograma 2: Divisão da amostra no grupo RM em DA e Controle.

3.1.3. Amostra:

Com os critérios acima descritos, foram quarenta e um pacientes do grupo RM, sendo quinze controles e vinte e seis com DA. Do grupo CT foi selecionado um

total de quarenta e cinco pacientes, sendo vinte e seis controles e dezenove pacientes com DA.

3.2. Exames de ressonância nuclear magnética:

3.2.1.Aquisição:

Os pacientes e controles voluntários, os quais foram submetidos e testes neuro normais foram estudados em um equipamento de RM supercondutor de alto campo de 1.5 Tesla, modelo Magnetom Vision, Siemens AG, Erlangen, Alemanha, instalado no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da FMRP-USP, em regular estado de manutenção, com bobinas de gradiente de 25 mT, com bobina receptora e emissora de RF do tipo gaiola para cabeça, com polarização circular, comercialmente disponível.

O protocolo de aquisição de imagens abrangeu todo o encéfalo, nas seguintes seqüências:

- Imagens axiais ponderadas em T2 (turbo spin-echo).
- Imagens FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) nos planos axiais e coronais.
- Imagens ponderadas em T1, gradiente-eco 3D (MPRAGE) plano sagital, com 160 partições e espessura de cortes de aproximadamente 0,9mm (TR: 9,7ms; TE: 4,0ms; flip angle: 12 graus; matriz: 256 X 256; FOV: 256mm.

Tais parâmetros proporcionaram imagens com matriz quadrada e voxel isotrópico. O plano sagital foi escolhido por essa seqüência tem menor tempo de aquisição.

3.2.2: Pós-processamento das imagens:

3.2.2.1: Medidas lineares:

As medidas lineares foram feitas em ambos os lados, por reconstrução volumétrica multiplanar (MPR) das imagens adquiridas na seqüência ponderada em T1 com voxel isotrópico, nos seguintes planos [48, 56]:

Plano Coronal oblíquo, paralelo ao maior eixo do tronco cerebral, sendo neste corte, realizado as seguintes medidas:

- Largura e altura do hipocampo em sua porção anterior (definida como giro denteado, hipocampo, subiculum) alinhados ao maior eixo do hipocampo, assim que o hipocampo aparece abaixo da amígdala nos exames de RNM (14; 16).

Plano sagital na linha média:

- Medidas do crânio antero-posterior, transversal e crânio-caudal para correção estatística da variabilidade do tamanho do crânio.

Plano Axial oblíquo, paralelo ao eixo do hipocampo .

- Medida da menor espessura do lobo medial temporal no nível do sulco intercolicular.

3.2.2.2. Volumetria:

A volumetria foi realizada com método automático, através de segmentação com software desenvolvido no CCIFM (Diniz, 2008). O processamento foi realizado em workstation SGI-O2, com transformação das imagens DICOM3 em padrão MINC. Com as máscaras de segmentação dos hipocampos, é feita a largura, espessura e volume das estruturas e o volume é calculado pela multiplicação das dimensões pelo número de pixels total. Posteriormente o valor de volume em cm^3 .

Freesurfer (Desikan et al., 2009) é um conjunto de ferramentas de software para o estudo da anatomia cortical e subcortical. Este pacote possui ferramentas para definição das fronteiras entre substância branca e cinzenta cortical, bem como a superfície pial. Uma vez que as superfícies de fronteira são conhecidas, uma série

de medidas anatômicas torna-se possível, tais como: espessura cortical, área superficial, curvatura e vetor normal em cada ponto do córtex. As superfícies podem ser infladas e / ou aplainadas para uma melhor visualização. Superfícies de indivíduos distintos podem ser alinhadas proporcionando análises em grupos. A classificação de cada ponto do espaço em uma determinada estrutura é dada pela segmentação que maximiza a probabilidade de entrada, dada a probabilidade prévia do conjunto de treinamento. Primeiro, a probabilidade de uma classe em cada ponto é calculado como a probabilidade de que uma determinada classe se encontrava em tal posição no conjunto de treinamento vezes a probabilidade de obter o objeto do valor medido específicas dessa classe. A probabilidade de cada classe em cada ponto é computada. Uma segmentação inicial é gerada através da atribuição de cada ponto para a classe para a qual a probabilidade é maior. Dada essa segmentação, a função de vizinhança é utilizada para recalcular as probabilidades de cada classe. O conjunto de dados é resegmentado com base neste novo conjunto de probabilidades de classes. Isto é repetido até que a segmentação não mude mais. Este procedimento permite que o atlas seja personalizado para cada conjunto de dados. Uma vez completo, não só temos um rótulo para cada ponto no espaço, mas também temos a probabilidade de ver o valor medido em cada voxel. O produto desta probabilidade sobre todos os pontos do espaço gera a probabilidade da entrada. Isto será usado mais tarde durante a detecção de defeitos. Este procedimento tem se mostrado ser estatisticamente indistinguível de avaliadores manuais e relativamente insensíveis a alterações nos parâmetros de aquisição. A maior parte dos *pipelines* do Freesurfer é automatizada, o que o torna ideal para uso em grandes conjuntos de dados.

Figura 1: Segmentação automática com software Freesurfer das estruturas estudadas.

Figura 2: Imagem em volume 3D dos hipocampus de pacientes com DA e controle através do software freesurfer, mostrando a redução volumétrica do paciente com DA.

3.3. Exames de tomografia computadorizada:

3.3.1. Aquisição:

Os pacientes e controles voluntários normais foram estudados em um equipamento de CT tipo espiral, Siemens Emotion AG, Erhlängen, Alemanha, instalado no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da FMRP-USP, em regular estado de manutenção. Foi realizado cortes com espessura de 3mm na fossa posterior e 8mm da região supra-tentorial, de acordo com linhas traçadas no plano infra-órbito-meatal, com "pitch factor" de 1,5.

Figura 3: Radiografia digital com traçados dos cortes tomográficos com angulação infra-órbitomeatal.

3.3.2. Pós-processamento das imagens:

Nos exames de **tomografia computadorizada** serão realizadas as seguintes medidas:

1) Índice bifrontal tomográfico: realizado nos cortes axiais nos planos órbito-meatais, onde a distância entre o topo dos cornos anteriores dos ventrículos laterais

é maior. Corresponde à razão da distância entre os ventrículos e a largura cerebral neste mesmo nível, multiplicado por 100 (Barr et al., 1978; Frisoni e al., 1996).

2) Distância interuncal tomográfica: cortes axiais, com orientação órbito-meatal convencional, no plano bicomissural, ao nível da cisterna supra-selar, corresponde à distância entre o uncus dos lobos temporais (Dahlbeck e al., 1991; Frisoni e al., 1996).

Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo radiologista, em imagens magnificadas (fator de magnificação de 1,5 a 1,7) através da distância das estruturas de interesse, com software de medidas. O médico desconhecia o diagnóstico, sexo e idade dos pacientes e controle.

4. RESULTADOS:

4.1.Relatório Estatístico

Foi realizada análise estatística através de software SPSS.

Para análise estatística, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o tipo de exame, CT ou RM.

4.1.1. Grupo CT:

4.1.1.1. Casuística.

Foram um total de 45 pacientes, sendo 26 controles e 19 DA. A distribuição do sexo mostrou predomínio feminino (73% controle e 53% DA); média de idade de anos.

Pacientes	Sexo	Idade
C.R.S.C.	F	60
A.P.	M	61
A.C.	M	62
M.C.M.	F	64
A.R.S.	F	67
I.S.S.	M	71
D.P.T.	M	74
L.E.B.B.	F	74
V.B.	M	74
W.B.S.	M	75
M.N.S.C.	F	76
J.M.T.V.	M	77
C.S.F.	F	79
M.A.R.F.	F	82
S.Y.	M	82
R.T.	F	83
S.L.	F	84
E.S.	F	85
S.C.P.	M	89

Tabela 1: Tabela descritiva das variáveis sexo, idade do grupo CT com DA.

Controle	SEXO	IDADE
Aparecida Tomazelli	F	60
Dalva T Abooud	F	61

Devanir Dos Santos Dias Faramig	M	62
Josoaldo Cabral	M	63
Valter Afonso Alves	M	64
Ana Cirila Da Silva	F	64
Eici Santos Monteiro	F	64
Maria Jose Ribeiro	F	64
Maria Das Dores Freire Da Cruz	F	65
Carmen O Mellini	F	67
Maria A Constantino	F	67
Maria Aparecida Martins Candido2	F	67
Nadyr Lourenco De Carvalho	F	67
Aparecida Caldeira	F	68
Dolores Da Silva Souza	F	68
Ines Dionizio Tiago	F	68
Eduardo Da Costa	M	69
Edvaldo Nelio Da Silva	M	69
Armando Oliveira Viana	M	72
Conceicao De Moraes	F	75
Ahyne Nogueira Lima	F	76
Iracema Malagotti Morillas	F	76
Beatriz Lemasson	F	78
Alzira Antony Da Silva	F	79
Walder Taparelli	M	81
Ermínia M. Zampini	F	89

Tabela 2: Tabela descritiva das variáveis sexo, idade do grupo CT controle.

Inicialmente verificamos se as variáveis Sexo (teste do X^2), Idade , Crânio AP e Crânio TR (teste da ANOVA) apresentavam diferença significativa entre os grupos Controle e DA.

	GRUPO		Total
	Controle	DA	
SEXO Masc.	7 26,9%	9 47,4%	16 35,6%
Fem.	19 73,1%	10 52,6%	29 64,4%
Total	26 100,0%	19 100,0%	45 100,0%

Tabela 3: Tabela da distribuição de sexo do grupo CT

Idade $F(1,43) = 5,21$ $p = 0,03^*$ Há diferença significativa, o grupo DA possui valores significativamente superiores aos controle.

Crânio TR $F(1,43) = 1,45$ $p = 0,23$ Não há diferença significativa.

Crânio AP $F(1,43) = 0,02$ $p = 0,89$ Não há diferença significativa.

Através do método da Regressão logística estimamos os odds para Idade:

Idade:

Odds ratio = 1,09 I.C. 95% (1,01 – 1,19)

Cada ano a mais na idade aumenta, em média, 9,0% a chance de ser ALZ.

Portanto a variável Idade foi significativa entre os grupos, deste modo na comparação das variáveis entre os grupos as mesmas serão ajustadas por Idade e Sexo.

O método utilizado foi a Análise de Regressão Logística Multivariada (pois a variável dependente é binária), com o modelo inicial já ajustado com Sexo e Idade.

4.1.1.2. Análise estatística descritiva das variáveis lineares CT:

4.1.1.2.1. Lobo frontal transverso:

Figura 4: Medida do lobo frontal transverso. A medida A corresponde ao lobo frontal transverso

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo a variável Lobo Frontal Transverso não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,29$).

4.1.1.2.2. Largura do Corno Frontal:

Figura 5: Medida do corno frontal dos ventrículos laterais (A).

Figura 6: Box-Plot da distribuição dos grupos DA e Controle da Largura dos Cornos Frontais

Subgrupo Controle

Tamanho da Amostra	26
Menor Valor	2,6000
Maior Valor	4,6000
Média	3,5731
95% IC para a média	3,3955 to 3,7506
Mediana	3,6000
95% IC para a mediana	3,2786 to 3,8000
Variância	0,1932
Desvio Padrão	0,4396
Erro padrão da media	0,08621

Tabela 4: Tabela descritiva da variável Largura dos cornos frontais, grupo Controle.

Subgrupo DA

Tamanho da Amostra	19
Menor Valor	2,9000
Maior Valor	5,0000
Média	3,7895
95% IC para a mediana	3,5401 to 4,0388
Variância	3,8000
Desvio Padrão	3,5067 to 4,0000
Erro padrão da media	0,2677
95% IC para a mediana	0,5174
Variância	0,1187

Tabela 5: Tabela descritiva da variável Largura dos cornos frontais, grupo DA.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo, a variável Largura do Corno Frontal não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,53$).

4.1.1.2.3. Largura dos cornos temporais:

Ilustração 1: Medida dos cornos temporais dos ventrículos laterais (A e B).

	Controle	DA
Tamanho da Amostra	26	19
Média	0,3731	0,4684
95% CI for the mean	0,3153 to 0,4308	0,3761 to 0,5608
Variância	0,02045	0,03673
Desvio Padrão	0,1430	0,1916
Erro padrão da media	0,02804	0,04396

Tabela 6: Tabela descritiva da variável Largura dos cornos temporais, grupo DA e controle.

Figura 7: Box-Plot das medidas de largura do corno temporal entre os grupos DA e controle.

Figura 8: Histograma das Medidas da Largura do Corno Temporal. Controle

Figura 9: Histograma das Medidas da Largura do Corno Temporal. DA

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo, que a variável Largura dos Cornos Temporais não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,24$).

4.1.1.2.4. Largura cisterna supra-selar:

Figura 10: Medida da cisterna supra-selar (A).

	Controle	DA
Tamanho da Amostra	26	19
Média aritmética	2,6692	2,8105
95% IC da média	2,5342 to 2,8043	2,6080 to 3,0130
Variância	0,1118	0,1765
Desvio Padrão	0,3344	0,4202
Erro Padrão da media	0,06558	0,0964

Tabela 7: Tabela descritiva da variável Largura da Cisterna Supra-selar grupo DA e controle.

Figura 11: Box-Plot das medidas de largura da cisterna supra-selar entre os grupos DA e controle.

Figura 12: Histograma das medidas da LCSS, grupo Controle.

Figura 13: Histograma das medidas LCSS, grupo DA.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo, a variável LCSS não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,94$).

4.1.1.2.5. Razão temporal:

Figura 14: Medida da Razão Temporal, sem a relação entre a maior medida do corno temporal em A e o lobo frontal transverso em B.

	Controle	DA
Tamanho da Amostra	26	19
Média Aritimética	0,02923	0,03609
95% IC para a média	0,02479 to 0,03366	0,02917 to 0,04301
Variância	0,0001204	0,0002061
Desvio Padrão	0,01097	0,01436
Erro padrão da media	0,002152	0,003293

Tabela 8: Tabela de variáveis de dispersão da amostra da Razão Temporal.

Figura 15: Box-Plot da razão temporal entre os grupos DA e controle.

Figura 16: Histograma das variáveis Razão temporal; controle.

Figura 17: Histograma da variável Razão temporal; DA.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que, ajustada por Idade e Sexo, a variável Razão temporal não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,26$).

4.1.1.2.6. Razão da cisterna supra-selar:

Figura 18: Medida da Razão da Cisterna SS é a relação da CSS em A e o lobo frontal transverso em B.

	Controle	DA
Tamanho da Amostra	26	45
Média	0,2092	0,2127
95% IC para a média	0,1995 to 0,2189	0,2041 to 0,2213
Variância	0,0005751	0,0008195
Desvio Padrão	0,02398	0,02863
Erro Padrão da Média	0,004703	0,004267

Tabela 9: Tabela de variáveis de dispersão da amostra Razão da Cisterna Supra-selar.

Figura 19: Box-Plot da Razão da CSS entre os grupos DA e controle.

Figura 20: Histograma das variáveis da amostra CSS; controle.

Figura 21: Histograma das variáveis da amostra CSS; DA.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo, a variável Razão da CSS não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,83$).

4.1.1.2.7. Índice bifrontal:

Figura 22: Medida do Índice Bifrontal em CT. A medida A corresponde ao lobo frontal transverso e B à largura do corno frontal.

	Controle	DA
Tamanho da Amostra	26	19
Média	0,3537	0,3678
95% IC para a média	0,3377 to 0,3697	0,3451 to 0,3905
Variância	0,001567	0,002216
Desvio Padrão	0,03959	0,04708
Erro Padrão da Média	0,007763	0,0108

Tabela 10: Tabela de variáveis de dispersão do Índice Bifrontal

Figura 23: Box-Plot do Índice Bifrontal entre os grupos DA e controle.

Figura 24: Histograma das medidas Índice Bifrontal, grupo Controle.

Figura 25: Histograma das medidas Índice Bifrontal, grupo DA.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student que ajustada por Idade e Sexo a variável Índice Bifrontal não contribui significativamente na diferenciação dos grupos ($p = 0,88$).

4.1.2. Grupo RM:

4.1.2.1. Casuística:

Foram um total de quarenta e um pacientes com RM, sendo quinze controles e vinte e seis com DA. A distribuição do sexo mostrou predomínio feminino (68% controle e 32% DA); média de idade de anos.

Nome	Sexo	Idade
Amado	M	62
Antonio N	M	76
Arlindo	M	86
Catarina	F	81
Darli	F	73
Elvii Rosa	M	72
Guiomar	F	84
Joana D´C	F	83
Ludovina	F	61
Oleir Costa	M	62
Paulo Salatta	F	72
Sadako Sato	F	71
Sergio Domingos	M	71
Suely Mainardi	F	65
Waldemar Pain	M	62

Tabela 11: Tabela descritiva das variáveis sexo, idade do grupo RM Controles.

Nome	Sexo	Idade
Alice	F	
Angelo	M	
Antonia	F	
Antonio s	M	
Aparecida	F	
Armando p	M	
Assako w	F	
Benedicta	F	72
Calixto	M	71
Carmen	F	71

Clarice	F	62
Dulce	F	80
Edith c	F	76
Flavina t	F	61
Irene s	F	71
Jair g	M	76
Laura freit	F	83
Laura de p	F	82
Lea	F	55
Maria celia m	F	71
Nair l	F	74
Odette pires	F	80
Paschoalina	F	86
Rosa gomes	F	74
Therezinha	F	74
Jesus		
Waldereza de v	F	69

Tabela 12: Tabela descritiva das variáveis sexo, idade do grupo RM com DA.

<i>Subgrupo Controle</i>		
Tamanho da Amostra		15
Valor Mínimo		59,0000
Valor Máximo		83,0000
Média		68,8000
95% IC para a média	64,2085 to	73,3915
Mediana		65,0000
95% IC para a mediana	61,5920 to	77,6321
Variância		68,7429
Desvio Padrão		8,2911

Tabela 13: Tabela: Resumo dos dados de medidas de dispersão de idade, grupo RM controle.

<i>Subgrupo DA</i>		
Tamanho da Amostra		26
Valor Mínimo		55,0000
Valor Máximo		86,0000
Média		72,9231
95% IC para a média	69,4656 to	76,3805
Mediana		73,0000
95% IC para a mediana	70,5713 to	80,0000
Variância		73,2738
Desvio Padrão		8,5600

Tabela 14: Resumo dos dados de medidas de dispersão de idade, grupo RM DA.

4.1.2.2. Análise estatística descritiva das variáveis lineares

RM:

4.1.2.2.1. Largura do Hipocampo Direito.

Figura 26: Medida da largura do hipocampo direito.

	DA	Controle
Tamanho da Amostra	15	26
Média	9,6667	9,3462
95% IC para a média	8,6063 to 10,7271	8,7107 to 9,9816
Variância	3,6667	2,4754
Desvio Padrão	1,9149	1,5733
Erro padrão da média	0,4944	0,3086

Tabela 15: Tabela das medidas de resumo da largura do hipocampo direito.

Figura 27: Box-Plot da largura do hipocampo direito entre os grupos DA e controle.

4.1.2.2.2. Largura do Hipocampo Esquerdo.

Figura 28: Medida da largura do hipocampo esquerdo.

	Controle	DA
Tamanho da amostra	15	26
Média	10,2667	9,4615
95% IC para a média	9,2969 to 11,2364	8,7104 to 10,2127
Variância	3,0667	3,4585
Desvio Padrão	1,7512	1,8597
Erro Padrão da média	0,4522	0,3647

Tabela 16: Tabela de variáveis de dispersão da amostra largura do hipocampo esquerdo.

Figura 29: Box-Plot da largura do hipocampo esquerdo entre os grupos DA e controle.

4.1.2.2.3. Altura do Hipocampo Direito.

Figura 30: Medida da altura do hipocampo direito.

	Controle	DA
Tamanho da amostra	15	26
Média	6,9333	6,7308
95% IC para a média	6,3614 to 7,5053	6,3101 to 7,1514
Variância	1,0667	1,0846
Desvio Padrão	1,0328	1,0414
Erro Padrão da média	0,2667	0,2042

Tabela 17: Tabela de variáveis de dispersão da amostra largura do hipocampo direito.

Figura 31: Box-Plot da altura do hipocampo direito entre os grupos DA e controle.

4.1.2.2.4. Altura do Hipocampo Esquerdo.

Figura 32: Medida da altura do hipocampo esquerdo.

	Controle	DA
Tamanho da amostra	15	26
Média	7,0000	6,8846
95% IC para a média	6,2453 to 7,7547	6,3570 to 7,4122
Variância	1,8571	1,7062
Desvio Padrão	1,3628	1,3062
Erro Padrão da média	0,3519	0,2562

Tabela 18: Tabela de variáveis de dispersão da amostra altura do hipocampo esquerdo.

Figura 33: Box-Plot da altura do hipocampo esquerdo entre os grupos DA e controle.

4.1.2.2.5. Espessura do Hipocampo Direito.

Fig. : Medida da espessura do hipocampo direito.

	Controle	DA
Tamanho da amostra	15	26
Média	14,9333	14,0769
95% IC para a média	13,5534 to 16,3133	13,0241 to 15,1297
Variância	6,2095	6,7938
Desvio Padrão	2,4919	2,6065
Erro Padrão da média	0,6434	0,5112

Tabela 19: Tabela de variáveis de dispersão da amostra espessura do hipocampo direito.

Figura 34: Box-Plot da espessura do hipocampo direito entre os grupos DA e controle.

4.1.2.2.6. Espessura Hipocampo Esquerdo.

Figura 35: Medida da espessura do hipocampo esquerdo.

	Controle	DA
Tamanho da amostra	15	26
Média	15,0000	13,9231
95% IC para a média	14,0639 to 15,9361	12,7697 to 15,0764
Variância	2,8571	8,1538
Desvio Padrão	1,6903	2,8555

Erro Padrão da média	0,4364	0,5600
-----------------------------	--------	--------

Tabela 20: Tabela de variáveis de dispersão da amostra espessura do hipocampo esquerdo.

Figura : Box-Plot da espessura do hipocampo esquerdo entre os grupos DA e controle.

4.1.3. Análise de concordância e correlação entre as variáveis.

4.1.3.1. Grupo CT:

Figura 36: Gráfico de Correlação entre Medidas de estruturas diferentes (Grupo 0-Controle; Grupo 1-DA).

Figura 37: Gráfico de Correlação entre Medidas de estruturas diferentes (Grupo 0-Controle; Grupo 1-DA)

4.1.3.2. Grupo RM:

Figura 38: Gráfico de correlação entre medidas Altura hipocampo D e E.

Figura 39: Gráfico de Concordância entre Altura Hipocampo D e E.

Figura 40: Gráfico de Correlação entre Espessura hipocampo D e E.

Figura 41: Gráfico tipo Bland and Altman da Espessura hipocampo D e E.

4.1.3.3. Grupo RM Volumetria:

Figura 42: Gráfico de Correlação de Volume Córtex entorrinal D e E (mm³).

Figura 43: Gráfico tipo Bland and Altman de volume córtex entorrinal D e E.

4.1.3.4. Grupo RM e CT:

Figura 44: Gráfico tipo Bland and Altman (concordância) das medidas Largura e Espessura do hipocampo direito.

Figura 45: Figura 46: Gráfico tipo Bland and Altman (concordância) das medidas CSS e largura do hipocampo direito.

4.1.3.5. Grupo RM e Volumetria:

Figura 47: Gráfico tipo Bland and Altman (concordância) das medidas Altura e volume do hipocampo direito.

Figura 48: Gráfico tipo Bland and Altman (concordância) das medidas Altura e volume do hipocampo direito.

4.1.4. Testes de hipóteses:

4.1.4.1. Análise estatística das variáveis lineares CT:

Inicialmente verificamos se as variáveis Sexo (teste do X^2), Idade , Crânio AP e Crânio TR (teste da ANOVA) apresentavam diferença significativa entre os grupos Controle e DA.

Idade $F(1,43) = 5,21$ $p = 0,03^*$ Há diferença significativa, o grupo DA possui valores significativamente superiores aos controle.

Crânio TR $F(1,43) = 1,45$ $p = 0,23$ Não há diferença significativa.

Crânio AP $F(1,43) = 0,02$ $p = 0,89$ Não há diferença significativa.

GRUPO		IDADE	CRANIO TR	CRANIO AP
Controle	Média	69,35	12,7423	15,4192
	Desvio Padrão	7,014	,46834	,86164
DA	Média	74,68	12,9737	15,3789
	Desvio Padrão	8,667	,81298	1,00862
Total	Média	71,60	12,8400	15,4022
	Desvio Padrão	8,111	,63903	,91564

Tabela 21: Tabela de medidas de resumo da idade grupo CT.

Através do método da Regressão logística estimamos os odds para Idade.

Idade

Odds ratio = 1,09 I.C. 95% (1,01 – 1,19)

Cada ano a mais na idade aumenta, em média, 9,0% a chance de ser DA.

Portanto a variável Idade foi significativa entre os grupos, deste modo na comparação das variáveis entre os grupos as mesmas serão ajustadas por Idade e Sexo.

O método utilizado foi a Análise de Regressão Logística Multivariada (pois a variável dependente é binária), com o modelo inicial já ajustado com Sexo e Idade.

4.1.4.1.1. Lobo frontal transverso:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,108	,047	,022	1,114	1,016	1,222
SEXO	-,707	,743	,341	,493	,115	2,115
LOBOFRONTALTRANSV	,648	,611	,289	1,911	,577	6,335
Constant	-13,520	8,510	,112	,000		

Tabela 22: Tabela de cálculo da significância da variável lobo frontal transverso, corrigida por sexo e idade.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo a variável Lobo Frontal Transverso não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,29$).

4.1.4.1.2. Largura do corno frontal:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,085	,045	,058	1,089	,997	1,189
SEXO	-,949	,693	,171	,387	,100	1,504
LARGURACORNOFRONTALE	,470	,749	,530	1,601	,369	6,948
Constant	-6,615	3,773	,080	,001		

Tabela 23: Tabela de cálculo da significância da variável largura do corno frontal, corrigida por sexo e idade.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo a variável Largura do Corno Frontal não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,53$).

4.1.4.1.3. Largura dos cornos temporais:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,083	,044	,057	1,087	,997	1,184
SEXO	-,876	,701	,211	,417	,106	1,644
DIAMETROCORNOTEMPORAL0	2,427	2,066	,240	11,325	,197	649,704
Constant	-5,898	3,239	,069	,003		

Tabela 24: Tabela de cálculo da significância da variável largura dos cornos temporais, corrigida por sexo e idade.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo a variável Largura Corno Temporal não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,24$).

4.1.4.1.4. Largura cisterna supra-selar:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,094	,047	,046	1,099	1,002	1,206
SEXO	-1,030	,725	,155	,357	,086	1,479
LARGURACISTERNASUPRASELAR	-,058	1,021	,954	,943	,127	6,981
Constant	-5,265	3,630	,147	,005		

Tabela 25: Tabela de cálculo da significância da variável largura da cisterna supra-selar, corrigida por sexo e idade.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada e Sexo a variável Largura da Cisterna Supra-selar não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,94$).

4.1.4.1.5. Razão Temporal:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,083	,044	,059	1,086	,997	1,183
SEXO	-,929	,694	,181	,395	,101	1,540
RT	30,379	27,127	,263	1,561E13	,000	1,924E36
Constant	-5,738	3,207	,074	,003		

Tabela 26: Tabela de cálculo da significância da variável razão temporal, corrigida por sexo e idade.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo a variável razão temporal não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,26$).

4.1.4.1.6. Razão da Cisterna Supra-selar:

Variables in the Equation						
	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,098	,048	,041	1,103	1,004	1,211
SEXO	-1,036	,693	,135	,355	,091	1,379
I_g	-2,699	12,773	,833	,067	,000	5,021E9
Constant	-5,065	3,457	,143	,006		

Tabela 27: Tabela de cálculo da significância da variável razão da CSS, corrigida por sexo e idade.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student, que ajustada por Idade e Sexo a var. Razão L/G não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,83$).

4.1.4.1.7. Índice bifrontal:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,090	,048	,062	1,094	,996	1,203
SEXO	-1,021	,685	,136	,360	,094	1,379
h_g	1,287	8,693	,882	3,623	,000	9,096E7
Constant	-5,595	3,511	,111	,004		

Tabela 28: Tabela de cálculo da significância da variável índice bifrontal, corrigida por sexo e idade.

Podemos observar através do teste probabilístico tipo t-student que ajustada por Idade e Sexo a variável Índice bifrontal não contribui significativamente na diferenciação dos grupos ($p = 0,88$).

Verificamos que nenhuma destas variáveis contribui significativamente para a distinção entre os grupos.

Realizamos então uma Análise Discriminante, no sentido de verificar qual conjunto destas variáveis melhor distingue os dois grupos.

4.1.4.1.8. Todas as variáveis:

	Auto valor (Eigenvalue)	Correlação canônica (Canonical R)	Wilks'lambda	X^2	p
Controle X DA	0,11	0,32	0,90	4,22	0,65

Podemos observar que o modelo não foi significativo ($p = 0,65$), este conjunto de vars. não possui poder discriminatório

Realizando um procedimento do tipo Stepwise, notamos que nenhuma variável foi significativa, nenhuma permaneceu no modelo.

Figura 49: Curva ROC para a medida do diâmetro corno temporal.

Área sob a curva = 66,2% I. C. 95% (49,9% - 82,4%)

P = 0,07 Não significativamente superior a 50%

Positivo se maior que ou igual a	Sensibilidade	Especificidade
,0000	1,000	1,000
,2500	,947	,885
,3500	,684	,385
,4500	,421	,231
,5500	,263	,154
,6500	,211	,077
,7500	,105	,000
,8500	,053	,000
1,0000	,000	,000

Tabela 29: Coordenadas da curva ROC, variável diâmetro do corno temporal.

Ponto ótimo = 0,350 Acima disto é DA

Sensibilidade = 68,4%

Especificidade = 61,5%

4.1.4.2. Análise estatística das variáveis lineares RM:

Inicialmente verificamos se as variáveis Sexo (teste do X^2), Idade , Crânio AP, Crânio TR e Crânio CC (teste da ANOVA) apresentavam diferença significativa entre os grupos Controle e DA.

SEXO * GRUPO

	GRUPO		Total
	Controle	DA	
SEXO M	8	5	13
	53,3%	19,2%	31,7%
F	7	21	28
	46,7%	80,8%	68,3%
Total	15	26	41
	100,0%	100,0%	100,0%

Tabela 30: Tabela de medidas de resumo da idade grupo RM.

$X^2 = 5,11$ $p = 0,02^*$ Há diferença significativa, o grupo com DA possui um percentual significativamente superior de mulheres (80,8% X 46,7% do controle)

Odds ratio = 4,80 I.C. 95% (1,18 – 19,61)

Quem é do sexo feminino tem 4,8 vezes mais chance de ser DA.

Idade $F(1,39) = 2,73$ $p = 0,11$ Não há diferença significativa, mas próximo do nível de significancia adotado (0,05).

Crânio AP $F(1,39) = 1,44$ $p = 0,24$ Não há diferença significativa.

Crânio TR $F(1,39) = 6,76$ $p = 0,01^*$ Há diferença significativa, o grupo Controle possui valores significativamente superiores aos do DA.

Crânio CC $F(1,39) = 0,82$ $p = 0,37$ Não há diferença significativa.

Através do método da Regressão logística estimamos os *odds ratio* para Idade e Crânio TR:

Idade

Odds ratio = 1,07 I.C. 95% (0,99 – 1,16)

Cada ano a mais na idade aumenta, em média, 7,0% a chance de ser DA.

Crânio TR

Odds ratio = 1,14 I.C. 95% (1,02 – 1,27)

Cada unidade a mais na medida aumenta, em média, 14% a chance de ser Normal.

Portanto as variáveis Sexo, Crânio TR e Idade (tendência) foram significativas entre os grupos, deste modo na comparação das variáveis lineares entre os grupos as mesmas serão ajustadas por Sexo, Crânio TR e Idade.

O método utilizado foi a Análise de Regressão Logística Multivariada (pois a variável dependente é binária), com o modelo inicial já ajustado com Sexo, Crânio TR e Idade.

4.1.4.2.1. Largura do hipocampo direito:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,078	,051	,128	1,082	,978	1,196
SEXO	1,706	,951	,073	5,505	,854	35,501
CRANIOTR	-,088	,061	,150	,916	,813	1,032
LARGURAHIPOCAMPODIR	-,219	,258	,395	,803	,484	1,332

Tabela 31: Tabela de cálculo da significância da largura do hipocampo direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável largura do hipocampo direito não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,40$).

4.1.4.2.2. Largura do hipocampo esquerdo:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,072	,052	,164	1,075	,971	1,189
SEXO	1,819	,981	,064	6,166	,901	42,194
CRANIOTR	-,084	,062	,175	,919	,814	1,038
LARGURAHIPOCAMPOESQ	-,318	,259	,219	,727	,438	1,208

Tabela 32: Tabela de cálculo da significância da variável largura do hipocampo esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável largura do hipocampo esquerdo não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,22$).

4.1.4.2.3. Altura do hipocampo direito:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,089	,050	,076	1,093	,991	1,205
SEXO	1,542	,919	,094	4,672	,771	28,322
CRANIOTR	-,076	,059	,199	,927	,826	1,041
ALTURAHIPOCAMPODIR	-,082	,394	,835	,921	,426	1,994

Tabela 33: Tabela de cálculo da significância da altura do hipocampo direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Crânio TR a variável altura do hipocampo direito não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,84$).

4.1.4.2.4. Altura do hipocampo esquerdo:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,092	,051	,072	1,096	,992	1,211
SEXO	1,556	,930	,094	4,741	,765	29,368
CRANIOTR	-,083	,060	,169	,920	,817	1,036
ALTURAHIPOCAMPOESQ	,167	,313	,593	1,182	,640	2,184

Tabela 34: Tabela de cálculo da significância da variável altura do hipocampo esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável altura do hipocampo esquerdo não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,84$).

4.1.4.2.5. Espessura do hipocampo direito:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,088	,050	,078	1,092	,990	1,205
SEXO	1,515	,924	,101	4,550	,744	27,820
CRANIOTR	-,076	,060	,202	,927	,825	1,042
ESPESSLTDIR	-,023	,163	,890	,978	,710	1,347

Tabela 35: Tabela de cálculo da significância da variável espessura do hipocampo direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável espessura do hipocampo direito não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,89$).

4.1.4.2.6. Espessura hipocampo esquerdo:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,086	,051	,090	1,090	,987	1,203
SEXO	1,566	,933	,093	4,788	,768	29,837
CRANIOTR	-,070	,063	,265	,933	,825	1,054
ESPESSLTESQ	-,061	,181	,735	,941	,660	1,341

Tabela 36: Tabela de cálculo da significância da variável espessura do hipocampo esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável espessura do hipocampo esquerdo não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,89$).

Constatamos que as variáveis lineares não contribuíram significativamente para a diferenciação dos grupos.

4.1.4.3. Análise estatística das variáveis de volumetria RM:

4.1.4.3.1. Córtex entorrinal direito:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,121	,074	,101	1,129	,977	1,305
SEXO	2,021	1,293	,118	7,547	,599	95,096
CRANIOTR	-,052	,067	,437	,949	,833	1,082
Cortexentorrinaldireito	,000	,001	,646	,999	,997	1,002

Tabela 37: Tabela de cálculo da significância da variável volume do córtex entorrinal direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável córtex entorrinal direito não contribui na diferenciação dos grupos ($p = 0,65$).

4.1.4.3.2. Córtex entorrinal esquerdo:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,104	,103	,314	1,109	,907	1,358
SEXO	3,040	1,883	,106	20,909	,522	837,830
CRANIOTR	-,132	,105	,211	,876	,713	1,078
Cortexentorrinalesquerdo	-,006	,003	,031	,994	,989	,999

Tabela 38: Tabela de cálculo da significância da variável volume do córtex entorrinal esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável córtex entorrinal esquerdo contribui significativamente na diferenciação dos grupos ($p = 0,03$).

Odds ratio = 1,006 I.C. 95% (1,001 – 1,011)

Cada 100 unidades a mais na medida aumenta, em média, 0,6% a chance de ser Normal.

4.1.4.3.3. Volume do hipocampo direito.

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,076	,097	,430	1,079	,893	1,305
SEXO	2,829	1,819	,120	16,929	,479	598,269
CRANIOTR	-,083	,085	,329	,920	,779	1,087
Hipocampodireito	-,003	,001	,038	,997	,994	1,000

Tabela 39: Tabela de cálculo da significância da variável volume do hipocampo direito, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável volume do hipocampo direito contribui significativamente na diferenciação dos grupos ($p = 0,04$).

Odds ratio = 1,003 I.C. 95% (1,000 – 1,006)

Cada 100 unidades a mais na medida aumenta, em média, 0,3% a chance de ser Normal.

4.1.4.3.4. Volume do Hipocampo Esquerdo:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,093	,099	,346	1,097	,905	1,331
SEXO	2,987	1,896	,115	19,832	,483	814,816
CRANIOTR	-,175	,128	,171	,839	,653	1,078
Hipocampo esquerdo	-,004	,002	,046	,996	,993	1,000

Tabela 40: Tabela de cálculo da significância da variável volume do hipocampo esquerdo, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável volume do hipocampo esquerdo contribui significativamente na diferenciação dos grupos ($p = 0,05$).

Odds ratio = 1,004 I.C. 95% (1,000 – 1,007)

Cada 100 unidades a mais na medida aumenta, em média, 0,4% a chance de ser Normal.

4.1.4.3.5. Volume amígdala direita:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,094	,084	,266	1,098	,931	1,295
SEXO	2,280	1,471	,121	9,776	,547	174,691
CRANIOTR	-,066	,076	,385	,936	,806	1,086
amigdaladireita	-,005	,003	,065	,995	,989	1,000

Tabela 41: Tabela de cálculo da significância da variável volume da amígdala direita, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável volume da amígdala direita contribui quase significativamente na diferenciação dos grupos ($p = 0,07$).

Odds ratio = 1,005 I.C. 95% (0,92 – 1,24)

Cada 100 unidades a mais na medida aumenta, em média, 0,5% a chance de ser Normal.

4.1.4.3.6. Volume amígdala esquerda:

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
IDADE	,115	,101	,257	1,122	,920	1,369
SEXO	2,481	1,767	,160	11,956	,374	381,708
CRANIOTR	-,116	,092	,208	,890	,743	1,067
amigdaesquerda	-,006	,003	,028	,994	,988	,999

Tabela 42: Tabela de cálculo da significância da variável volume da amígdala esquerda, ajustada por sexo, crânio TR e idade.

Podemos observar que ajustada por Idade Sexo e Cranio TR a variável volume da amígdala esquerda contribui significativamente na diferenciação dos grupos ($p = 0,03$).

Odds ratio = 1,006 I.C. 95% (1,001 – 1,012)

Cada 100 unidades a mais na medida aumenta, em média, 0,6% a chance de ser No rmal.

Verificamos que as variáveis córtex entorrinal esquerdo, volume do hipocampo direito e esquerdo e volume da amígdala direito e esquerdo contribuem significativamente para a distinção entre os grupos.

O passo seguinte é calcular um modelo com estas variáveis, porém elas são altamente correlacionadas, o que ocasiona um problema de multicolinearidade.

		Cortex entorrinal esquerdo	Hipocampo direito	Hipocampo esquerdo	amígdala direita
Cortex entorrinal esquerdo	Pearson	1			
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)				
	N	30			
Hipocampo direito	Pearson	,784**	1		
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)	,000			
	N	30	30		
Hipocampo esquerdo	Pearson	,840**	,929**	1	
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		
	N	30	30	30	
amígdala direita	Pearson	,778**	,918**	,919**	
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	
	N	30	30	30	
amígdala esquerda	Pearson	,788**	,882**	,878**	,908**
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000

N 30 30 30 30

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabela 43: Tabela de correlação entre as variáveis de volumetria.

Devido a este fato é impossível realizar uma procedimento Stepwise do tipo Backward pois a multicolinearidade impede das estimativas serem calculadas

Realizamos então uma Análise Discriminante, no sentido de verificar qual conjunto destas variáveis melhor distingue os dois grupos.

Com todas as variáveis volumétricas obtivemos:

	Auto valor (Eingevalue)	Correlação canônica (Canonical R)	Wilks'lambda	X ²	p
Controle X ALZ	1,12	0,72	0,47	18,05	0,02*

O modelo foi significativo ($p = 0,02$), demonstrando que estas variáveis possuem poder de discriminação, tem habilidade discriminatória (*discriminatory ability*).

Realizando um procedimento do tipo Stepwise, somente a variável Hipocampo esquerdo permaneceu no modelo:

	Auto valor (Eingevalue)	Correlação canônica (Canonical R)	Wilks'lambda	X ²	p
Controle X ALZ	0,53	0,59	0,65	11,70	0,001*

O modelo foi altamente significativo ($p = 0,001$), demonstrando que somente a variável Hipocampo esquerdo possui alto poder de discriminação, semelhante ao do conjunto de variáveis volumétricas.

Em suma, as variáveis lineares não contribuem na diferenciação dos grupos, já as volumétricas contribuem bastante para a discriminação, porém não o conjunto delas, pois as mesmas estão fortemente correlacionadas, e sim individualmente; uma var. tem quase o mesmo poder que o conjunto delas, e entre elas destaca-se o Hipocampo esquerdo.

Figura 50: Curva ROC para a medida do Hipocampo esquerdo:

Área sob a curva = 84,5% I. C. 95% (70,7% - 98,3%)

P = 0,002* Significativamente superior a 50%

A partir das coordenadas da curva, podemos traçar a sensibilidade e a especificidade para cada ponto.

Neste caso o ponto ótimo seria igual 2995, com sensibilidade de 70,% e especificidade de 100,00%.

Abaixo de 2995 é estatisticamente considerado DA.

5. DISCUSSÃO:

Nossos resultados mostram que as medidas lineares não permitiram a separação do grupo de pacientes com DA do grupo controle. Por outro lado, a volumetria demonstra que o mesmo grupo de pacientes e controle com DA utilizados no grupo RM pode ser diferenciado.

Essa discordância deve-se provavelmente à limitações na realização das medidas lineares do hipocampo, que é uma estrutura com pequenas dimensões e forma irregular, sendo que pequenas variações de angulação, nível de corte e limites anatômicos podem gerar grandes variações nos resultados, tornando o método, apesar de fácil e acessível, pouco reprodutível.

Dessa forma, esses dados levam à conclusão de que as medidas lineares, quer seja nos exames de TC ou RM, não deve ser utilizada para a detecção da atrofia hipocampal nos casos de suspeita de DA.

A atrofia hipocampal nos pacientes com DA é uma alteração morfológica já amplamente descrita na literatura. Esse dado tem sido abordado por vários autores como uma alteração “in vivo”, nos exames de imagem. Essa alteração poderia contribuir para o diagnóstico de DA (Braak and Braak 1995; Pantel, O'Leary et al. 2000). A atrofia deve-se a destruição acentuada das vias perfurantes do hipocampo, causando desconexão da formação hipocampal com o córtex límbico e de associação (Hyman, Van Hoesen et al. 1986; Delacourte, David et al. 1999), expressando-se clinicamente com déficit de memória.

A volumetria é o método de escolha para a mensuração das dimensões do hipocampo. Esse método, apesar de eficiente em diferenciar os pacientes com DA e controle, é ao mesmo tempo difícil de ser aplicado na prática clínica, pois ainda hoje despendem grande quantidade de tempo, preparo e recursos (DeCarli 2001; Chetelat and Baron 2003; Gao, Black et al. 2003).

Dessa forma avaliamos a utilização de métodos de medidas lineares, que é um método simples e de fácil realização na prática diária.

5.1. Resumo dos resultados dos grupos CT e RM:

5.1.1.Amostra:

A amostra CT é composta por pacientes (DA) com média de idade de 75 anos e os controles 69 anos. No Grupo controle houve um predomínio do sexo feminino tanto do grupo DA (53%) quanto nos controles (73%).

A amostra RM é composta por pacientes (DA) com média de idade de 73 anos e os controles 69 anos. No Grupo controle houve um discreto predomínio do sexo masculino (53%) e no DA a maior porcentagem foi no feminino (81%).

5.1.2. Distribuição:

Cada grupo de medida foi isoladamente analisado e todos apresentam uma distribuição tipo normal, como podemos observar nos histogramas e gráficos de dispersão anteriores.

A visualização lado-a-lado dos gráficos Box-plot dos grupos Controle e DA de cada medida mostrou distribuição bem semelhante em todas as medidas lineares, tanto no grupo CT, quanto RM.

Foi calculado a média, desvio padrão e variância de cada grupo de medidas. A distribuição dos dados e a sua variabilidade foi analisada através de gráficos tipo box-plot.

Durante a avaliação descritiva dos dados notaram-se alguns dados atípicos. A variância foi pequena em todas as medidas. Provavelmente relacionado às pequenas dimensões das estruturas avaliadas.

As medidas de desvio-padrão mostraram-se também pequenas, com pouco afastamento em relação às médias (0,14 a 0,19).

A comparação lado a lado dos gráficos (box-plot) entre as médias dos pacientes com DA e controle nas diversas medidas de CT e RM evidenciou bastante semelhança, na maioria das medidas.

5.1.3. Correlação e Concordância:

Nas medidas realizadas bilateralmente (direita e esquerda) também avaliamos a sua correlação e sua concordância.

A correlação (Pearson) entre as variáveis das mesmas estruturas direita e esquerda (ex: altura do hipocampo direita e esquerda) mostrou ser linear. O coeficiente de correlação é fracamente positivo (0,5) na maioria dos dados. Os gráficos de concordância (Bland & Altman) mostraram não haver concordância entre as medidas lineares, tanto nos exames de CT quanto de RM.

A correlação moderadamente positiva era esperada, pois são estruturas simetricamente acometidas na DA. Porém a não concordância (discordância) das medidas lineares pode corresponder a limitações ou falhas do método.

A correlação entre medidas lineares de diferentes estruturas também não mostrou correlação nas medidas lineares.

Por fim avaliação a correlação entre as medidas lineares e volumétricas (métodos diferentes) da mesma estrutura (ex: altura e volume do hipocampo), também não mostrou correlação.

As medidas volumétricas simétricas (direita e esquerda) mostraram coeficiente de correlação de moderado a perfeitamente positivo (0,9), comparativamente à correlação das medidas lineares (0,7). Houve também maior concordância entre os lados direito e esquerdo, diferentemente das medidas lineares. A correlação entre as medidas volumétricas foi satisfatória.

5.2. Testes de hipóteses:

O teste de hipótese estatístico foi o tipo t-student, com as seguintes hipóteses:

Hipótese alternativa: as medidas lineares e/ou de volume da região mesial temporal podem diferenciar os pacientes com DA e controle.

Hipótese nula: as medidas lineares e/ou de volume da região mesial temporal não podem diferenciar os pacientes com DA e controle.

5.2.1. Medidas lineares:

O test-t das medidas lineares em CT com os menores "p valores" (p) foi a medida da Razão Temporal (p=0,26).

No grupo RM menores medidas foram da largura do hipocampo direito ($p=0,4$) e esquerdo ($p=0,2$).

Das medidas lineares, essas foram as que melhor discriminaram os grupos DA e Controle.

Considerando então a hipótese nula como verdadeira, com nível de significância (α) de 5% ($p<0,05$), não houve medidas lineares que pudessem discriminar os grupos controle e DA.

Realizamos então uma Análise Discriminante com todas as variáveis, no sentido de verificar qual conjunto das variáveis melhor distingue os dois grupos e podemos observar que o modelo não foi significativo ($p = 0,65$). Portanto, este conjunto de variáveis não possui poder discriminatório.

Posteriormente realizando um procedimento do tipo Stepwise e observamos que nenhuma variável foi significativa, nenhuma permaneceu no modelo.

5.2.1.1. Medidas lineares CT:

As medidas lineares em CT mostraram capacidade discriminativa, segundo os autores (Jobst et al., 1992; Jack e al., 1998) Scheltens *et al.* 1992; Erkinjuntti *et al.* 1993; Desmond *et al.* 1994; Lehericy *et al.* 1994; O'Brien *et al.* 1994; O'Brien, 1995). Esses autores utilizaram um plano de corte paralelo ao hipocampo, para a realização das medidas.

A nossa metodologia difere da maioria desses estudos, pois optamos por usar cortes axiais de encéfalo com orientação infra-órbito-meatal de rotina, ao invés de um plano exclusivo para o estudo do hipocampo, a fim de validar medidas nos exames de CT de rotina. A maioria dos autores utilizou uma angulação própria para o estudo do hipocampo, de acordo com Jobst et al 1992.; O'Brien e Pasquier et al. Porém há um trabalho recente com metodologia semelhante a utilizada por nós de Zhang, Yi et al (Zhang et al., 2009). Nesse caso, o autor utilizou metodologia igual a nossa e mesmo que nossos resultados não mostraram capacidade discriminatória com α de 5%, a medida linear que apresenta melhor capacidade discriminatória no

grupo CT foi a razão temporal; achados semelhante ao trabalho de Zhang, Yi et al [68]. Esse mesmo autor sugere, porém que essas medidas tem maior poder discriminatório através de relação com dados clínicos adicionais e não isoladamente.

5.2.1.2. Medidas lineares RM:

De acordo com Bastos-Leite et al 2005, através de medidas lineares em RM dos espaços liquoricos da região mesial temporal, mostrou que a maioria das medidas não tem poder discriminante entre controle e DA.

De outra forma, segundo os autores Frisone et al mostraram que as medidas lineares em RM apresentam satisfatória capacidade discriminativa.

A nossa revisão da literatura não encontrou pesquisas recentes sobre medidas lineares em RM. Talvez pelo fato de a volumetria ser

5.2.1.3. Volumetria em RM:

O teste de hipótese realizado com as medidas volumétricas no grupo RM (volumetria), com as mesmas hipóteses acima colocadas, nível de significância (α) de 5% ($p < 0,05$), mostrou melhor capacidade discriminatória entre os grupos controle e DA em todas as medias, exceto pelos volumes do córtex entorrinal direito ($p = 0,65$), sendo todos os demais com p menores que 0,05.

Os achados de volumetria nos exames de RM corroboram com diversos autores que confirmam a capacidade discriminatória entre pacientes DA e Controles tanto do hipocampo, quanto do cortex entorrinal e amigdal (Jack et al., 1997; Leinsinger et al., 2003; Jack et al., 2004; Bottino et al 2002; Devanand et al., 2007; Kenny et al, 2008).

Achados neuropatológicos das estruturas mesiais temporais demonstraram que o córtex entorrinal (CER) e o hipocampo são estruturas acometidas na DA,

mesmo nas fases mais precoces (Gomez-Isla et al., 1996; Kordower et al., 2001). Os estudos volumétricos dessas estruturas confirmam esse achado. Bobinski *et al* (Bobinski et al., 1999) relatou que alterações no CER teria uma melhor capacidade discriminatória entre pacientes com DA e controle que alterações volumétricas do hipocampo. Mas Frisoni (Frisoni et al., 1999) relatou que alterações do hipocampo seriam superiores às alterações do CER. Juottonen *et al* e Xu *et al* (Juottonen et al., 1999; Xu et al., 2000) encontraram pequenas diferenças na capacidade de diferenciar os grupos DA e controle entre o volume do CER e do hipocampo (Juottonen et al., 1999; Xu et al., 2000). Nossos dados de volumetria demonstraram que houve discreta superioridade na capacidade discriminatória das medidas do hipocampo, em relação aos outros volumes e que isoladamente o volume do hipocampo é a medida que melhor discrimina os grupos controle e DA, corroborando com os trabalhos de Frisoni et al.

5.3. Limitação do estudo:

O presente estudo apresenta algumas limitações, sendo o número total de participantes a principal delas.

6. CONCLUSÕES:

Apesar do método de volumetria mostrar capacidade discriminatória com ótimo nível de significância entre pacientes DA e Controles, ainda apresenta algumas limitações, principalmente por ser um método demorado para a prática clínica diária. Novos softwares estão melhorando o acesso a esse método através da internet e também com o avanço da tecnologia o tempo para a obtenção dos resultados tem sido cada vez menor. Além disso, as novas tecnologias são cada vez mais automatizadas, melhorando sua reprodutibilidade e confiança.

As medidas lineares apesar de ser um método fácil e rápido de realização sua capacidade discriminatória não tiveram um bom nível de confiança.

Nossa conclusão é que através do estudo de volumetria em RM os achados possam colaborar para um diagnóstico mais precoce da DA, talvez não

isoladamente, mas associado a outros métodos, com liquor cefalorraquidiano, por exemplo.

Dessa forma, sugerimos a utilização do método de volumetria automatizada para o estudo das estruturas da região mesial temporal em DA.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O. P. [Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v.56(3B), p.605-12, 1998.
- ASSOCIATION., A. P. (2000). Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders., Arlington.
- BACHMAN, D. L., WOLF, P. A., LINN, R., KNOEFEL, J. E., COBB, J., BELANGER, A., D'AGOSTINO, R. B., WHITE, L. R. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. **Neurology**, v.42(1), p.115-9, 1992.
- BARR, A. N., HEINZE, W. J., DOBBEN, G. D., VALVASSORI, G. E., SUGAR, O. Bicaudate index in computerized tomography of Huntington disease and cerebral atrophy. **Neurology**, v.28(11), p.1196-1200, 1978.
- BARTZOKIS, G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, v.25(1), p.5-18; author reply 49-62, 2004.
- BEBBINGTON, P. Welcome to ICD-10. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v.27(6), p.255-7, 1992.
- BENNETT, D. A., SCHNEIDER, J. A., ARVANITAKIS, Z., KELLY, J. F., AGGARWAL, N. T., SHAH, R. C., WILSON, R. S. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. **Neurology**, v.66(12), p.1837-44, 2006.
- BENNETT, D. A., WILSON, R. S., SCHNEIDER, J. A., EVANS, D. A., AGGARWAL, N. T., ARNOLD, S. E., COCHRAN, E. J., BERRY-KRAVIS, E., BIENIAS, J. L.

- Apolipoprotein E epsilon4 allele, AD pathology, and the clinical expression of Alzheimer's disease. **Neurology**, v.60(2), p.246-52, 2003.
- BOBINSKI, M., DE LEON, M. J., CONVIT, A., DE SANTI, S., WEGIEL, J., TARSHISH, C. Y., SAINT LOUIS, L. A., WISNIEWSKI, H. M. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. **Lancet**, v.353(9146), p.38-40, 1999.
- BRAAK, H., BRAAK, E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. **Neurobiol Aging**, v.16(3), p.271-8; discussion 278-84, 1995.
- BRAAK, H., BRAAK, E., BOHL, J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. **Eur Neurol**, v.33(6), p.403-8, 1993.
- CARAMELLI, P. F., O.V. (2000). *Neuropsiquiatria Geriátrica*, Editora Atheneu.
- CHARCHAT-FICHMAN H, C. P., SAMESHIMA K, NITRINI R. Decline of cognitive capacity during aging,. **Rev Bras Psiquiatr**, v.27(1), p.79-82., 2005.
- CHETELAT, G., BARON, J. C. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. **Neuroimage**, v.18(2), p.525-41, 2003.
- DAHLBECK, J. W., MCCLUNEY, K. W., YEAKLEY, J. W., FENSTERMACHER, M. J., BONMATI, C., VAN HORN, G., 3RD, ALDAG, J. The interuncal distance: a new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer disease. **AJNR Am J Neuroradiol**, v.12(5), p.931-2, 1991.
- DECARLI, C. The role of neuroimaging in dementia. **Clin Geriatr Med**, v.17(2), p.255-79, 2001.
- DEKABAN, A. S. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. **Ann Neurol**, v.4(4), p.345-56, 1978.
- DELACOURTE, A., DAVID, J. P., SERGEANT, N., BUEE, L., WATTEZ, A., VERMERSCH, P., GHOZALI, F., FALLET-BIANCO, C., PASQUIER, F., LEBERT, F., PETIT, H., DI MENZA, C. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. **Neurology**, v.52(6), p.1158-65, 1999.
- DESIKAN, R. S., CABRAL, H. J., HESS, C. P., DILLON, W. P., GLASTONBURY, C. M., WEINER, M. W., SCHMANSKY, N. J., GREVE, D. N., SALAT, D. H., BUCKNER, R. L., FISCHL, B. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Brain**, v.132(Pt 8), p.2048-57, 2009.
- DEVANAND, D. P., PRADHABAN, G., LIU, X., KHANDJI, A., DE SANTI, S., SEGAL, S., RUSINEK, H., PELTON, G. H., HONIG, L. S., MAYEUX, R., STERN, Y., TABERT, M. H., DE LEON, M. J. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. **Neurology**, v.68(11), p.828-36, 2007.
- DINIZ, P. (2008). Segmentação de tecidos cerebrais usando entropia Q em imagens de Ressonância Magnética de pacientes com Esclerose Múltipla Ribeirão Preto.
- ERTEN-LYONS, D., WOLTJER, R. L., DODGE, H., NIXON, R., VOROBK, R., CALVERT, J. F., LEAHY, M., MONTINE, T., KAYE, J. Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology. **Neurology**, v.72(4), p.354-60, 2009.
- FRISONI, G. B., BELTRAMELLO, A., WEISS, C., GEROLDI, C., BIANCHETTI, A., TRABUCCHI, M. Linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease. **AJNR Am J Neuroradiol**, v.17(5), p.913-23, 1996.
- FRISONI, G. B., GEROLDI, C., BELTRAMELLO, A., BIANCHETTI, A., BINETTI, G., BORDIGA, G., DECARLI, C., LAAKSO, M. P., SOININEN, H., TESTA, C., ZANETTI, O., TRABUCCHI, M. Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. **AJNR Am J Neuroradiol**, v.23(1), p.35-47, 2002.
- FRISONI, G. B., LAAKSO, M. P., BELTRAMELLO, A., GEROLDI, C., BIANCHETTI, A., SOININEN, H., TRABUCCHI, M. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in

- frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. **Neurology**, v.52(1), p.91-100, 1999.
- GAO, F. Q., BLACK, S. E., LEIBOVITCH, F. S., CALLEN, D. J., LOBAUGH, N. J., SZALAI, J. P. A reliable MR measurement of medial temporal lobe width from the Sunnybrook Dementia Study. **Neurobiol Aging**, v.24(1), p.49-56, 2003.
- GOMEZ-ISLA, T., PRICE, J. L., MCKEEL, D. W., JR., MORRIS, J. C., GROWDON, J. H., HYMAN, B. T. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. **J Neurosci**, v.16(14), p.4491-500, 1996.
- HUBBARD, B. M., ANDERSON, J. M. A quantitative study of cerebral atrophy in old age and senile dementia. **J Neurol Sci**, v.50(1), p.135-45, 1981.
- HULETTE, C. M., WELSH-BOHMER, K. A., MURRAY, M. G., SAUNDERS, A. M., MASH, D. C., MCINTYRE, L. M. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. **J Neuropathol Exp Neurol**, v.57(12), p.1168-74, 1998.
- HYMAN, B. T., VAN HOESSEN, G. W., KROMER, L. J., DAMASIO, A. R. Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. **Ann Neurol**, v.20(4), p.472-81, 1986.
- JACK, C. R., JR., PETERSEN, R. C., XU, Y., O'BRIEN, P. C., SMITH, G. E., IVNIK, R. J., TANGALOS, E. G., KOKMEN, E. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. **Neurology**, v.51(4), p.993-9, 1998.
- JACK, C. R., JR., PETERSEN, R. C., XU, Y. C., O'BRIEN, P. C., SMITH, G. E., IVNIK, R. J., BOEVE, B. F., WARING, S. C., TANGALOS, E. G., KOKMEN, E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. **Neurology**, v.52(7), p.1397-403, 1999.
- JOBST, K. A., SMITH, A. D., SZATMARI, M., MOLYNEUX, A., ESIRI, M. E., KING, E., SMITH, A., JASKOWSKI, A., MCDONALD, B., WALD, N. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. **Lancet**, v.340(8829), p.1179-83, 1992.
- JUOTTONEN, K., LAAKSO, M. P., INSAUSTI, R., LEHTOVIRTA, M., PITKANEN, A., PARTANEN, K., SOININEN, H. Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, v.19(1), p.15-22, 1998.
- JUOTTONEN, K., LAAKSO, M. P., PARTANEN, K., SOININEN, H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. **AJNR Am J Neuroradiol**, v.20(1), p.139-44, 1999.
- KATZMAN, R., TERRY, R., DETERESA, R., BROWN, T., DAVIES, P., FULD, P., RENBING, X., PECK, A. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. **Ann Neurol**, v.23(2), p.138-44, 1988.
- KIDD, M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. **Nature**, v.197, p.192-3, 1963.
- KORDOWER, J. H., CHU, Y., STEBBINS, G. T., DEKOSKY, S. T., COCHRAN, E. J., BENNETT, D., MUFSON, E. J. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. **Ann Neurol**, v.49(2), p.202-13, 2001.
- LAUTER, H. [On the clinical study and psychopathology of Alzheimer's disease. Demonstration of 203 pathologically-anatomically verified cases]. **Psychiatr Clin (Basel)**, v.1(2), p.85-108, 1968.
- MCKHANN, G., DRACHMAN, D., FOLSTEIN, M., KATZMAN, R., PRICE, D., STADLAN, E. M. 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(7), p.939-44, 1984.
- MIRRA, S. S., HEYMAN, A., MCKEEL, D., SUMI, S. M., CRAIN, B. J., BROWNLEE, L. M., VOGEL, F. S., HUGHES, J. P., VAN BELLE, G., BERG, L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. **Neurology**, v.41(4), p.479-86, 1991.
- NESTOR, S. M., RUPSINGH, R., BORRIE, M., SMITH, M., ACCOMAZZI, V., WELLS, J. L., FOGARTY, J., BARTHA, R. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. **Brain**, v.131(Pt 9), p.2443-54, 2008.
- PANTEL, J., O'LEARY, D. S., CRETSINGER, K., BOCKHOLT, H. J., KEEFE, H., MAGNOTTA, V. A., ANDREASEN, N. C. A new method for the in vivo volumetric measurement of the human hippocampus with high neuroanatomical accuracy. **Hippocampus**, v.10(6), p.752-8, 2000.
- PAYKEL, E. S., BRAYNE, C., HUPPERT, F. A., GILL, C., BARKLEY, C., GEHLHAAR, E., BEARDSALL, L., GIRLING, D. M., POLLITT, P., O'CONNOR, D. Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. **Arch Gen Psychiatry**, v.51(4), p.325-32, 1994.
- RAMOS, L. R., VERAS, R. P., KALACHE, A. [Population aging: a Brazilian reality]. **Rev Saude Publica**, v.21(3), p.211-24, 1987.
- ROTH, M., TOMLINSON, B. E., BLESSED, G. Correlation between scores for dementia and counts of 'senile plaques' in cerebral grey matter of elderly subjects. **Nature**, v.209(5018), p.109-10, 1966.
- RUNESON, B. S., RICH, C. L. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. (DSM-III), adaptive functioning in young Swedish suicides. **Ann Clin Psychiatry**, v.6(3), p.181-3, 1994.
- TERRY, R. D., GONATAS, N. K., WEISS, M. Ultrastructural Studies in Alzheimer's Presenile Dementia. **Am J Pathol**, v.44, p.269-97, 1964.
- TURNER, R. S. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: are we there yet? **Exp Neurol**, v.183(1), p.7-10, 2003.
- VALE, F. A., MIRANDA, S. J. Clinical and demographic features of patients with dementia attended in a tertiary outpatient clinic. **Arq Neuropsiquiatr**, v.60(3-A), p.548-52, 2002.
- XU, Y., JACK, C. R., JR., O'BRIEN, P. C., KOKMEN, E., SMITH, G. E., IVNIK, R. J., BOEVE, B. F., TANGALOS, R. G., PETERSEN, R. C. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. **Neurology**, v.54(9), p.1760-7, 2000.
- YAARI, R., COREY-BLOOM, J. Alzheimer's disease. **Semin Neurol**, v.27(1), p.32-41, 2007.
- ZHANG, Y., LONDOS, E., MINTHON, L., WATTMO, C., BLENNOW, K., LIU, H. J., BRONGE, L., ASPELIN, P., WAHLUND, L. O. Medial temporal lobe atrophy increases the specificity of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer disease with minor cerebrovascular changes. **Acta Radiol**, v.50(6), p.674-81, 2009.
- ZHANG, Y., LONDOS, E., MINTHON, L., WATTMO, C., LIU, H., ASPELIN, P., WAHLUND, L. O. Usefulness of computed tomography linear measurements in diagnosing Alzheimer's disease. **Acta Radiol**, v.49(1), p.91-7, 2008.