TÍBOR RILHO PERROCO

**Avaliação de alterações volumétricas,
metabólicas e atividades funcionais na Doença
de Alzheimer, no comprometimento cognitivo
leve e no envelhecimento normal**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Cássio
Machado de Campos Bottino

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Perroco, Tíbor Rilho

Avaliação de alterações volumétricas, metabólicas e atividades funcionais na
Doença de Alzheimer, no comprometimento cognitivo leve e no envelhecimento
normal / Tíbor Rilho Perroco. -- São Paulo, 2013.

**Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.**

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Cássio Machado de Campos Bottino.

Descritores: 1.Idoso 2.Comprometimento cognitivo leve 3.Doença de
Alzheimer 4.Neuroimagem 5.Neuroimagem funcional 6.Tomografia por emissão
de pósitrons e tomografia computadorizada 7.Aumento de imagem 8.Interpretação
de imagem por computador 9.Questionários

USP/FM/DBD-404/13

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Fernanda, meus filhos Ananda e Nicolas, por me apoiarem na produção desse “novo filho” e por compreenderem o tempo que tive de passar longe de vocês.

Amo muito vocês !!!

AGRADECIMENTO

Ao Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino, pela amizade, disponibilidade e paciência.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel por disponibilizar o Laboratório de Radioisotopia Clínica (LIM-43) para aquisição e análise dos exames de neuroimagem. Assim como, pela atenção e ensinamentos nesse período.

Ao colega Prof. Dr. Antonio Eduardo Damin, pois juntos montamos nosso ambulatório do qual derivaram os pacientes dessa tese.

Ao Dr. Artur Coutinho pela grande amizade e apoio intenso e incansável para aquisição dos exames de neuroimagem.

À psicóloga Maira Okada de Oliveira pela realização das avaliações neuropsicológicas.

À Sra. Silvana Prando por ser tão acessível e atenciosa na transmissão de conhecimentos nas técnicas de processamento dos exames de neuroimagem.

Ao Dr. Robrigo Kubo pela realização do “skull strip” nas ressonâncias.

A Sra. Melaine Cristina de Oliveira por seu apoio estatístico.

À Sra. Alessandra Vieira Rodrigues de Moraes, secretária do PROTER IPq HCFMUSP, por seu enorme apoio, amizade e companheirismo.

À Sra. Simone Rebouças Oliveira, secretária do CEREDIC, por todo seu apoio no ambulatório e sua paciência.

Ao Prof. Dr. Renné Panduro Alegrias pelo seus conhecimentos em línguas estrangeiras.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel, Prof^a. Dra. Tânia C. T. Ferraz Alves e Prof. Dr. Geraldo Busatto por suas sugestões na Banca de Qualificação.

Ao Prof. Dr. Fábio Luis de Souza Duran por momentos de reflexão sobre o processamento e análise dos exames de neuroimagem.

Ao CAPES pelo apoio financeiro pessoal.

À FAPESP pelo apoio financeiro a pesquisa.

A todos meus amigos do PROTER e do CEREDIC

A Sra. Eliza Fukujima e a Sra. Izabel Ataíde, secretárias do Serviço de Pós-Graduação do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP, por todos esses anos. Pela preocupação constante com meu bem estar e com todos os prazos. Pelo auxílio em todos os passos e principalmente pela grande amizade.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Cavalgando um Raio de Luz”

Albert Einstein

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

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

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in IndexMedicus*.

SUMÁRIO

Sumário

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

EPÍGRAFE

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1. Doença de Alzheimer e Comprometimento Cognitivo Leve	4
2.2. Testes cognitivos no rastreio e diagnóstico de demência.....	6
2.3. Testes baseados em informantes	8
2.4. Exames por Ressonância Magnética na DA e no CCL	10
2.5. Tomografia por emissão de pósitrons (PET) na DA e no CCL	11
2.6. Correlação de testes cognitivos, RM e PET em pacientes com demência	13
2.7. Correlação de exames de neuroimagem com um teste funcional	14

3. JUSTIFICATIVA	17
4 HIPÓTESES DO ESTUDO.....	20
5. OBJETIVOS	22
6. CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
6.1. Critérios de exclusão.....	25
6.2. Amostra.....	26
6.3. Amostra avaliada	27
6.4. Avaliação clínica e testes cognitivos.....	28
6.4.1. Fase de Diagnóstico Clínico:	28
6.4.2. Avaliação neuropsicológica	29
6.4.3. Diagnóstico clínico de consenso.....	36
6.5. Análise estatística dos dados clínicos e testes cognitivos	37
6.6. Exames de neuroimagem	38
6.6.1. Ressonância magnética com VBM.....	38
6.6.2. PET – CT	40
6.6.3. Análise quantitativa.....	42
6.6.4. Processamento das imagens de RM	45
6.6.5. Processamento das imagens de PET.....	46
6.7. Análise Estatística dos exames de neuroimagem	48
7. RESULTADOS CLÍNICOS	51
8. RESULTADOS DE NEUROIMAGEM.....	58
8.1. Resumo dos Resultados de Neuroimagem	58

8.2. Mapas dos Resultados de Neuroimagem	61
8.2.1. Comparação entre Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e o grupo controle (GC).....	61
8.2.1.2 PET – CT com ¹⁸ FDG	64
8.2.2. Comparação entre Demência na Doença de Alzheimer Leve (DA) e o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)	68
8.2.2.1 Ressonância Nuclear Magnética	68
8.2.2.1.1 Ressonância Nuclear Magnética com Área de Interesse	71
8.2.2.2 PET – CT com ¹⁸ FDG	73
8.2.3 Comparação entre Demência na Doença de Alzheimer Leve (DDA) e o grupo controle (GC)	77
8.2.3.1 Ressonância Nuclear Magnética	77
8.2.3.1.1 Sem controle de escolaridade.....	77
8.2.3.1.1.1 Filtro 8 mm	77
8.2.3.1.1.2 Filtro 4mm	81
8.2.3.1.2 Com controle de escolaridade.....	84
8.2.3.1.2.1.1 Filtro 8mm.....	84
8.2.3.1.2.1.2 Filtro 8 mm e Áreas a priori – Sistema Límbico.....	87
8.2.3.1.2.2.1 Filtro de 4mm.....	91
8.2.3.1.2.2.2 Filtro 4mm e Áreas a priori – Sistema Límbico.....	94
8.2.3.2 PET – CT com ¹⁸ FDG	98
8.2.4 Correlações do IQCODE com a Neuroimagem	102

8.2.4.1	Grupo Controle (GC)	102
8.2.4.2	Ressonância Nuclear Magnética	102
8.2.4.1.2	PET – CT com ¹⁸ FDG.....	104
8.2.4.2	CCL	106
8.2.4.2.1	Ressonância Nuclear Magnética.....	106
8.2.4.2.2	PET – CT com ¹⁸ FDG.....	108
8.2.4.3	DDA	110
8.2.4.3.1	Ressonância Nuclear Magnética.....	110
8.2.4.3.2	PET – CT com ¹⁸ FDG.....	112
8.2.4.4.	Correlação do IQCODE com DA e GC juntos no PET – CT com ¹⁸ FDG	114
8.2.4.5	Correlação do IQCODE na comparação DDA x GC	118
8.2.4.5.1	Ressonância Nuclear Magnética.....	118
8.2.4.5.2	PET – CT com ¹⁸ FDG.....	120
9.	DISCUSSÃO	125
9.1.	Dados Clínicos	125
9.2.	Comparação dos Exames de Neuroimagem entre os grupos	126
9.2.1.	Ressonância Nuclear Magnética (RM)	127
9.2.2.	PET – CT com ¹⁸ FDG	130
9.3.	IQCODE x Neuroimagem.....	133
9.4.	Considerações Metodológicas	137
10.	CONCLUSÃO	140

11.	ANEXO.....	142
12.	REFERÊNCIAS.....	147
13.	APÊNDICE	

LISTAS

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma da Amostra avaliada.	27
Figura 2. Fluxograma resumindo a análise quantitativa dos exames de neuroimagem.	42
Figura 3. Output: 16bits; matrix: 256 x 256 x 63; voxel size(mm): 1.04 x 1.04 x 2.4	43
Figura 4. Output: 32bits; matrix: 240 x 240 x 180; voxel size(mm): 1 x 1 x 1...	44
Figura 5. Output: 32bits; matrix: 256 x 256 x 63; voxel size(mm): 1.04 x 1.04 x 2.4	47
Figura 6. Gráfico dos Resultados de Neuroimagem no PET – CT	60
Figura 7. Mapa da comparação CCL x GC na RM, controlado pela escolaridade e volume craniano médio da amostra.	62
Figura 8. Reconstrução em 3D da comparação CCL x GC na RM.	63
Figura 9. Mapa da comparação CCL x GC no PET – CT.	65
Figura 10. Reconstrução “3D” do hipometabolismo em Giro do Cíngulo à direita no CCL em relação ao GC ($p=0,014$), controlado pela escolaridade e com correção de volume parcial.	66
Figura 11. Visualização em cortes radiológico do hipometabolismo em Giro do Cíngulo à direita no CCL em relação ao GC ($p=0,014$), controlado pela escolaridade e com correção de volume parcial.	67
Figura 12. Mapa da comparação DA x CCL na RM, controlado por volume craniano da amostra. Sem achados estatisticamente significativos, no nível de $p<0,05$ corrigido para comparações múltiplas.	69
Figura 13. Reconstrução em “3D” da comparação DA x CCL na RM, controlado por volume craniano da amostra.	70
Figura 14. Mapa da comparação DA x CCL na RM, controlado pelo volume craniano e pesquisa áreas a priori nas amígdalas, hipocampus e giros parahipocampais bilaterais.	72
Figura 15. Mapa da comparação DA x CCL no PET - CT	74

Figura 16. Reconstrução “3D”, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x CCL no PET - CT.	75
Figura 17. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x CCL no PET - CT	76
Figura 18. Mapa da comparação DA x Controle na RM, filtro 8mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade.....	78
Figura 19. Reconstrução “3D”, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x Controle na RM, filtro 8mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade..	79
Figura 20. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x Controle na RM, filtro 8mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade.	80
Figura 21. Mapa da comparação DA x Controle na RM, filtro 4mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade.....	82
Figura 22. Reconstrução “3D” da comparação DA x Controle na RM, filtro 4mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade.....	83
Figura 23. Mapa da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade.	85
Figura 24. Reconstrução “3D” da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade.....	86
Figura 25. Mapa da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade..	88
Figura 26. Reconstrução em “3D”, com mascara para sistema límbico mostrando apenas áreas estatisticamente significantes, da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade.....	89
Figura 27. Visualização em cortes radiológicos, com mascara para sistema límbico mostrando apenas áreas estatisticamente significantes, da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade.....	90

Figura 28. Mapa da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade.	92
Figura 29. Reconstrução “3D” da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade.....	93
Figura 30. Mapa da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade.	95
Figura 31. Reconstrução em “3D”, com mascara para sistema límbico mostrando apenas áreas estatisticamente significantes, da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade.....	96
Figura 32. Visualização em cortes radiológicos, com mascara para sistema límbico mostrando apenas áreas estatisticamente significantes, da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade.....	97
Figura 33. Mapa da comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial.	99
Figura 34. Reconstrução “3D”, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial. .	100
Figura 35. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial.....	101
Figura 36. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo Controle na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra.....	102
Figura 37. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo Controle na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra.....	103
Figura 38. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo Controle no PET - CT, com correção por volume parcial.....	104
Figura 39. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo Controle no PET - CT, com correção por volume parcial.....	105
Figura 40. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no grupo CCL na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra..	106

Figura 41. Mapa da correlação linear indireta do IQCODE no grupo CCL na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra.....	107
Figura 42. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo CCL no PET - CT, com correção por volume parcial..	108
Figura 43. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo CCL no PET - CT, com correção por volume parcial.	109
Figura 44. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo DA na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra..	110
Figura 45. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo DA na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra..	111
Figura 46. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo DA no PET - CT, com correção por volume parcial.	112
Figura 47. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo DA no PET - CT, com correção por volume parcial.	113
Figura 48. Mapa do IQCODE separando o grupo DA do grupo controle no PET e controlado pela escolaridade e corrigido pelo volume parcial.	115
Figura 49. Reconstrução “3D”, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), do IQCODE separando o grupo DA do grupo controle no PET e controlado pela escolaridade e corrigido pelo volume parcial.	116
Figura 50. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), do IQCODE separando o grupo DA do grupo controle no PET e controlado pela escolaridade e corrigido pelo volume parcial.	117
Figura 51. Mapa da correlação direta do IQCODE comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade..	118
Figura 52. Mapa da correlação inversa do IQCODE comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade.	119
Figura 53. Mapa da correlação direta do IQCODE na comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial.....	120
Figura 54. Reconstrução “3D” da correlação direta do IQCODE na comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial..	121
Figura 56. Mapa da correlação indireta do IQCODE na comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial.....	123

Figura 57. β A é identificada com pesquisa de β A no Líquor ou PET com marcador de beta-amilóide. Disfunções e injúrias mediadas por Tau são identificadas por pesquisa de Tau no Líquor ou PET – CT com 18FDG. A Estrutura Cerebral (*Brain structure*) é avaliada com o uso de RM estrutural. A β = proteína Beta-amilóide. MCI = CCL = Comprometimento Cognitivo Leve. . 127

Figura 58. Gráfico com sequência de aparecimento das alterações no PET – CT e na RM de acordo com a progressão da doença. 131

Figura 59. Imagem de estruturas anatômicas na superfície medial do córtex cerebral 134

Lista de tabelas

Tabela 1. Resumo dos Resultados Clínicos	52
Tabela 2. Resumo do Descritivo	53
Tabela 2. Resumo do Descritivo (continuação)	54
Tabela 2. Resumo do Descritivo (continuação)	55
Tabela 2. Resumo do Descritivo (continuação)	56
Tabela 3. Resumo dos Resultados de Neuroimagem	59

Lista de Siglas e abreviaturas

¹⁸F-FDG PET: [¹⁸F]-flúoro-2-D-desoxiglicose Positron Emission Tomography
(tomografia por emissão de pósitrons)

3D SSP: Three-dimensional stereotactic surface projection

AAL: Anatomical Automatic Labeling

βA: Proteína Beta-amilóide

ABN: Academia Brasileira de Neurologia

ADAS-COG: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

ADL-Q: Activities of Daily Living Questionnaire

ANCOVA: Análise de covariância

ANOVA: Análise de variância

BA: Brodmann's Area (Área de Brodmann)

B-ADL: Bayer Activities of Daily Living Scale

BADLS: Bristol Activities of Daily Living Scale

CAMCOG: Seção Cognitiva do CAMDEX

CAMCOG-R: Cambridge Cognitive Examination-Revised

CAMDEX: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CAPPesq: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CEREDIC: Centro de Referencia em Distúrbios Cognitivos da Faculdade de Medicina da USP.

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

CD: Compact Disc

CDR: Clinical Dementia Rating Scale

Cluster: agrupamento de voxels

D: lado direito da imagem do cérebro

DA: Doença de Alzheimer

DAD: Disability Assessment for Dementia

DAFS-R: Direct Assessment of Functional Status-Revised

DARTEL: Diffeomorphic Anatomical Registration Using Exponentiated Lie Algebra

DC-NCE: Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento

DICOM: Digital Imaging Communications In Medicine

DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico e Estatístico versão IV-TR

DRS: Dementia Rating Scale

DV: Demência Vascular

EMS: Expectation Maximization Segmentation

EUA: Estados Unidos da América

FAPESP: Fundação Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo

FDR: False Discovery Rate

FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*

FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FWE: Family-wise error (correção para comparações múltiplas)

FWEcorr: Family-wise error - corrigido

FWHM: Full Width at Half Maximum (largura total pela metade do máximo)

GC: Grupo controle

HC: Hospital das Clínicas

HSB: Hiperintensidades de substância branca

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INP: Inventário Neuropsiquiátrico

IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly

LIM 21: Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria 21

LIM -27: Laboratório de Investigação Médica

LIM 43: Laboratório de Radioisotopia Clínica

MCI: Mild Cognitive Impairment

MDRS: Mattis Dementia Rating Scale

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental

Mini-Mental: Mini-Exame do Estado Mental

ml: mililitros

mm: milímetro

MNI: Montreal Neurological Institute

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NINCDS – ADRDA: National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer Disease and Related Disorders

NIA: National Institute on Aging

OMS: Organização Mundial de Saúde

PET: Positron Emission Tomography (tomografia por emissão de pósitron)

PET - CT: Positron Emission Tomography (tomografia por emissão de pósitron)

Pfeffer: Questionário de atividades funcionais de Pfeffer

PVE: Partial Volume Effect (Efeito de Volume Parcial)

PVElab: Partial Volume Effect - pipeline program

PROTER: Programa Terceira Idade do IPq da Faculdade de Medicina da USP

QI: Quociente de Inteligência

RM: Ressonância Magnética

ROI: Region of Interest (Região de interesse)

SB: Substância branca

SC: Substância cinza

SPM: Statistical Parametric Mapping

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SVC: Small Volume Correction

T: Tesla

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TIV: Total intracranial volume (volume intracraniano total)

USP: Universidade de São Paulo

VBM: Voxel Based Morphometry

Voxel: Volume Element ou Volume cell

RESUMO

Perroco, TR. *Avaliação de alterações volumétricas, metabólicas e atividades funcionais na Doença de Alzheimer, no comprometimento cognitivo leve e no envelhecimento normal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 155p.

O presente estudo consistiu-se na avaliação clínica e aplicação de testes cognitivos, além da realização de ressonância magnética (RM), de 3 tesla, do cérebro, processada com a técnica de “Voxel-based Morphometry” (VBM) e “Skull Strip”, e ^{18}F -FDG PET -CT processado com “*Statistical Parametric Mapping*” (SPM8) e correção de volume parcial (PVELab), em idosos sem déficits cognitivos (CDR=0), com comprometimento cognitivo leve amnésico (CCL) (CDR=0,5) e com Doença de Alzheimer leve (DA leve)(CDR de 0,5 a 1). Os objetivos foram comparar os padrões de neuroimagem estrutural e metabólica entre os grupos, assim como correlacionar alterações estruturais volumétricas da RM e alterações metabólicas cerebrais do PET-CT, a um teste funcional, o “Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly” (IQCODE), nessa mesma amostra. Cada um dos grupo 3 grupos, pareados por idade, contém 30 indivíduos, totalizando amostra de 90. Os resultados dos exames de Neuroimagens, divididos por comparações entre os grupos, e corrigidos pela escolaridade, foram considerados significativos todos os achados nos quais a significância corrigida for $\leq 0,05$ ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$). No CCL x DA foi observado hipometabolismo Giro do Cíngulo à Direita. No grupo DA x CCL foram observados hipometabolismos no Giro do Cíngulo à Esquerda, no Precuneus Esquerdo, Precuneus Direito e na parte inferior do Lobo Parietal

Esquerdo. Na DA x Controle, utilizando-se pesquisa de área a priori e filtros gaussiano de 8mm e 4mm, foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta na Amígdala Esquerda e na Amígdala Direita. No PET – CT, da DA, em relação ao grupo controle foram observadas áreas de hipometabolismos no Giro do Cíngulo à Esquerda, no Precuneus Direito e no Giro Temporal Medial Direito. Na correlação direta do IQCODE, na comparação DA x Controle, no PET – CT evidenciou-se hipometabolismo no Giro Fusiforme Direito. Em conclusão, os resultados das comparações entre os grupos foram semelhantes ao encontrado na literatura para fases iniciais (leves) da patologia e mostraram, ainda, uma tendência a um “*continuum*” do controle até a DA. Por outro lado à correlação do IQCODE no DA x Controle carece de comprovação por outros trabalhos e com outros constructos estatísticos.

Descritores: Idoso, Comprometimento cognitivo leve, Doença de Alzheimer, Neuroimagem, Neuroimagem funcional, Tomografia por emissão de prótons e tomografia computadorizada, Aumento de imagem, Interpretação de imagem por computador, Questionários

SUMMARY

Perroco, TR. *Evaluation of volumetric changes, metabolic, and functional activities in Alzheimer's disease, in mild cognitive impairment and in the normal aging* [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2013. 155p.

This study consisted in the clinical evaluation and application of cognitive tests, in addition to magnetic resonance imaging (MRI) of 3 Tesla, of brain, processed with the technique of "Voxel-based Morphometry" (VBM) and "Skull Strip", and 18F-FDG PET-CT processed by "Statistical Parametric Mapping" (SPM8) and partial volume correction (PVELab) in subjects without cognitive impairment (CDR = 0), with amnesic mild cognitive impairment (MCI)(CDR = 0.5) and with mild Alzheimer 's disease (AD mild)(CDRs of 0.5 to 1). The objectives were to compare the patterns of structural and metabolic neuroimaging between groups, as well as correlate MRI's volumetric structural changes and PET-CT's metabolic brain with a functional test, the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly" (IQCODE) in this same sample. Each one of three groups, matched by age, contains 30 subjects, totaling 90. The test results of neuroimaging, divided by comparisons between groups, and corrected by education, were considered significant the findings that corrected significance is ≤ 0.05 ($p\text{-FWEcorr} \leq 0.05$). In CCL x DA was observed hypometabolism right cingulate gyrus. In DA x CCL hypometabolism were observed in the left cingulate gyrus, the left precuneus, right precuneus and left inferior parietal lobe. In DA x Control, using the "a priori" research area and gaussian filters 8mm and 4mm was observed statistically significant reduction on the volume of gray matter in the left and right amygdala. In PET – CT of DA relative to control

group were observed areas of hypometabolisms in left cingulate, right precuneus and in the right medial temporal gyrus. In direct correlation of the IQCODE, compared DA x Control on PET - CT revealed a hypometabolism in the right fusiform gyrus. In conclusion, the results of the comparisons between groups were similar to those found in the literature for early (mild) pathology and showed a “continuum” of control to the DA. On the other hand the correlation of the IQCODE in DA x Control lacks confirmation by other studies and other statistical constructs.

Descriptors: Aged, Mild Cognitive Impairment, Alzheimer disease, Neuroimaging, Functional neuroimaging, Positron-emission tomography and computed tomography, Image enhancement, Image interpretation – computer assisted, Questionnaires.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A demência é uma condição de alta prevalência em pessoas idosas e, com o aumento da expectativa de vida da população, o número de pessoas em risco de desenvolver demência e declínio cognitivo tem aumentado. A transição clínica entre as alterações cognitivas normais relacionadas ao envelhecimento e a demência, principalmente a Doença de Alzheimer (DA), é conhecida como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). A frequente transição de CCL para demência torna a caracterização desta entidade de grande importância para o paciente, possibilitando o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica. Estudos com métodos diagnósticos como a Ressonância Magnética (RM), e a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) do cérebro, e alguns testes de rastreio mostram que tais instrumentos podem possibilitar a detecção de alterações características da idade ou relacionadas à DA. Em idosos com CCL, poderiam facilitar o diagnóstico precoce, detectando alterações antes que os sintomas sejam evidentes o suficiente para permitir o diagnóstico clínico de demência, além de auxiliar a identificar pacientes com alterações mais graves e maior risco de conversão para demência.

Estudos nos Estados Unidos sugerem que cerca de 3 milhões de pessoas têm demência, com uma prevalência que varia de 6% a 8% em

peessoas com idade superior a 65 anos, chegando até cerca de 30% ou mais, em indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos.

No Brasil, Herrera *et al* 2002(Herrera et al., 2002) encontraram uma prevalência de 7,1% de demência em idosos maiores de 65 anos na cidade de Catanduva. Já na cidade de São Paulo, Bottino *et al* 2008 (Bottino et al., 2008) descreveram uma prevalência observada de 6,8% e uma prevalência estimada de 12,9%, em idosos acima de 60 anos. Em outra revisão sistemática e metanálise recente, avaliando 8 estudos de prevalência de demência de base populacional, feitos em 6 diferentes países da América Latina, a prevalência global (≥ 65 anos) foi de 7,1% (IC 95%: 6,8–7,4), semelhante a prevalência observada em países desenvolvidos. Entretanto, a prevalência em indivíduos relativamente jovens (65–69 anos) foi mais alta nos estudos da América Latina, o que pode ter acontecido devido a maior mortalidade observada nos países da nossa região. Os autores descreveram que a prevalência de demência em analfabetos foi duas vezes maior do que em idosos alfabetizados, e que a doença de Alzheimer foi a causa mais comum de demência nos estudos avaliados (Nitrini et al., 2009).

A Doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, afetando cerca de 2 milhões de americanos. É caracterizada principalmente pelo declínio de funções cognitivas que previamente se apresentavam em nível mais elevado, interferindo no trabalho ou em atividades sociais usuais, com déficits presentes em mais de um domínio cognitivo (Knopman et al., 2003).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. Revisão da literatura

2.1. Doença de Alzheimer e Comprometimento Cognitivo

Leve

A transição clínica entre as alterações cognitivas normais relacionadas ao envelhecimento e a demência, principalmente a Doença de Alzheimer (DA), é conhecida como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) (Knopman et al., 2003, Petersen et al., 1999, Winblad et al., 2004, Petersen and Negash, 2008). Inclui indivíduos que não são considerados normais porque apresentam déficits em um ou mais domínios cognitivos (habitualmente memória), mas que aparentemente desempenham com independência as tarefas da vida diária. Indivíduos com CCL têm risco de desenvolver demência 5 a 10 vezes maior que indivíduos cognitivamente normais, sendo maior o risco quanto maior for a gravidade do déficit do indivíduo com CCL (Knopman et al., 2003).

Estudos realizados com amostras clínicas sugerem que a forma mais comum de CCL é a do tipo amnésico, definido como comprometimento de memória subjetiva e objetiva, com outras funções cognitivas preservadas. Esse aspecto do funcionamento cognitivo parece ser a principal distinção entre indivíduos com CCL comparados a indivíduos normais, sendo o desempenho em outras funções semelhantes. Já quando comparados a pacientes com diagnóstico de DA leve, o desempenho nas tarefas de

memória é comparável, mas com déficits em outros domínios nos pacientes com DA (Petersen et al., 1999, Winblad et al., 2004, Petersen and Negash, 2008).

Estudos recentes demonstram que pacientes com CCL amnésico, apesar de não preencherem critérios neuropatológicos para DA, apresentam alterações patológicas que sugerem um estado de transição para DA. As principais alterações neuropatológicas encontradas no CCL, e que sugerem se tratar de uma transição para DA, são a presença difusa de amiloide no neocórtex e frequentes emaranhados neurofibrilares que predominam em estruturas do lobo temporal medial (Petersen et al., 2006).

A frequente transição de CCL para demência torna a caracterização desta entidade de grande importância clínica, possibilitando o diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas, que devem ser individualizadas para cada paciente. Critérios diagnósticos das demências, como o DSM-IV e a CID-10, não incluem os achados obtidos com métodos de imagens. São recomendados exames de imagens estruturais principalmente para excluir outras causas de déficit de memória. Porém, estudos com ressonância magnética e PET mostram que tais instrumentos podem desempenhar importante papel, pois possibilitam a detecção de alterações características da idade ou relacionadas à doença, e, no CCL, poderiam facilitar o diagnóstico precoce de desordens relacionadas à demência, detectando alterações antes que os sintomas sejam evidentes o suficiente para permitir o diagnóstico clínico, além de determinar pacientes com alterações mais graves e maior risco de conversão para demência (Wolf et al., 2003).

Em 2011, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (DC-NCE da ABN) (Frota et al., 2011) reuniu-se para revisar as primeiras recomendações para o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) no Brasil, de 2005. Essa nova recomendação inclui que pacientes com o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) devido à DA (Albert et al., 2011) poderiam, em pesquisa clínica, ser divididos em: 1) Alta probabilidade (biomarcadores de β A e de lesão/dano neuronal positivos); 2) Probabilidade intermediária (apenas uma das modalidades é positiva e a outra não foi testada); 3) Probabilidade baixa (biomarcadores de β A e de lesão/dano neuronal negativos); 4) Dados inconclusivos (resultados incaracterísticos ou conflitantes: biomarcador de β A positivo e o de lesão/dano neuronal negativo ou vice-versa). Esses novos critérios evidenciam uma crescente utilização de neuroimagem/biomarcadores na diferenciação e diagnóstico precoce deste quadros degenerativos.

2.2. Testes cognitivos no rastreio e diagnóstico de demência

Para auxiliar no rastreio e diagnóstico clínico de demências são utilizados testes cognitivos baseados na performance do paciente, tais como o Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental) (Brucki et al., 2003) e o Teste Cognitivo de Cambridge (CAMCOG)(Roth et al., 1986, Bottino et al., 1999). Estes testes têm como principal limitação a influência do nível de escolaridade do paciente.

O Mini-Mental baseia-se em um escore de 0 a 30 pontos, abrangendo domínios cognitivos como orientação têmporo-espacial, memória imediata e tardia, atenção, cálculo e linguagem; com escores de corte dependentes do nível de escolaridade do indivíduo. Foi inicialmente desenvolvido na década de 1970 por Folstein e colaboradores, sendo bastante difundido e amplamente utilizado no rastreio de demência (Folstein et al., 1975).

Mais abrangente que o Mini-Mental, o CAMCOG avalia diversos domínios cognitivos, em um escore que varia de 0 a 107, com escore de corte de 79-80, apresentando grande sensibilidade no diagnóstico da demência (Roth et al., 1986). O CAMCOG é uma bateria neuropsicológica breve, que necessita de treinamento para sua aplicação e que demora mais tempo para ser realizada, porém fornece mais elementos para auxiliar no diagnóstico do clínico.

As vantagens do CAMDEX, que é uma entrevista estruturada, sobre outros instrumentos de avaliação diagnóstica estruturados ou semiestruturados, seriam sua capacidade de avaliar o estado mental e físico prévios do paciente, além de fornecer dados sobre o início e a progressão dos déficits cognitivos (Roth et al., 1986). O CAMDEX e o CAMCOG foram traduzidos e adaptados para o português, e têm sido utilizados, desde 1994 (Bottino et al., 1999).

O DC-NCE da ABN (Chaves et al., 2011) recomenda que para a avaliação do estado mental/rastreio cognitivo na detecção de DA pode-se utilizar o Mini-Exame do Estado Mental (padrão). Outros instrumentos como o CASI-S, a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo e o Exame Cognitivo de Addenbrooke-Revisado podem ser utilizados ampliando o escopo da

avaliação cognitiva (norma). E para a avaliação neuropsicológica multifuncional na doença de Alzheimer as escalas CAMCOG-R (*Cambridge Cognitive Examination-Revised*), ADAS-COG (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subescale*), CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) e MDRS (*Mattis Dementia Rating Scale*) podem ser utilizadas (norma).

2.3. Testes baseados em informantes

Os testes baseados em informantes permitem a avaliação das funções atuais do paciente, por meio de questionários direcionados a familiares ou cuidadores dos pacientes, minimizando, por exemplo, a influência da escolaridade na avaliação. Dentre estes, o *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) (Jorm and Jacomb, 1989, Perroco et al., 2009) e o questionário de atividades funcionais de Pfeffer (Pfeffer et al., 1982) são amplamente utilizados na avaliação funcional dos pacientes com déficits cognitivos.

O IQCODE foi desenvolvido como uma entrevista com informante de 39 itens que foram reduzidos para 26 (Jorm and Korten, 1988). Tem versões em diversos idiomas e também versões curtas, Inglês (Jorm, 1996), Alemão (de Jonghe, 1997), Espanhol com 17 itens (Morales et al., 1995). No Brasil surgiu, pela primeira vez, nas versões Brasileiras Longa (26 itens) e Curta (16 itens), em 2000, que foram traduzidos a partir de sua versão original em Inglês por um psiquiatra geriátrico (MA Lopes) e por uma psicóloga e professora de Inglês (P. Zukauskas). Esse é o IQCODE utilizado neste estudo.

O IQCODE, que em nosso meio foi avaliado por Perroco *et al.* (2009)(Perroco et al., 2009), mostrou-se um instrumento de fácil aplicação, sem interferência da escolaridade, e com discriminação diagnóstica semelhante ao Mini-Mental. Portanto, um instrumento de grande utilidade principalmente para idosos com baixa escolaridade.

O *Clinical Dementia Rating* (CDR) é um questionário que avalia dados tanto dos informantes como do paciente, permitindo boa acurácia diagnóstica. Baseia-se em uma escala de cinco pontos, usado na classificação da gravidade da demência, abrangendo seis domínios cognitivos: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais (Morris, 1993, Chaves et al., 2007).

O DC-NCE da ABN (Chaves et al., 2011) recomenda que, para a avaliação funcional no diagnóstico da DA, a utilização das escalas IQCODE, DAFS-R (Direct Assessment of Functional Status-Revised), DAD (Disability Assessment for Dementia), ADL-Q (Activities of Daily Living Questionnaire) e Bayer (Bayer Activities of Daily Living Scale) por avaliarem atividades instrumentais de vida diária (AIVD) e por terem como base estudos de classe II ou III (norma). A escala Katz pode ser utilizada para avaliação das atividades básicas de vida diária (ABVD) em pacientes com DA (norma). Ainda é prática corrente em nosso meio, a utilização de escalas sobre as quais não foram encontrados registros de validação nas bases de dados consultadas, como, por exemplo, a escala Pfeffer e a BADLS (Bristol Activities of Daily Living Scale), indicando necessidade de estudos adicionais sobre estes instrumentos.

2.4. Exames por Ressonância Magnética na DA e no CCL

Imagens anatômicas do cérebro obtidas pela ressonância magnética (RM) podem identificar alterações que antecedem a DA. Volumes de regiões do cérebro relacionados ao CCL, como por exemplo de estruturas da região temporal medial, podem ser obtidos pelo desenho manual das áreas de interesse (ROI) nas imagens digitais ou em filmes de ressonância magnética. Estudos com esse método podem apresentar influência de variáveis como idade dos sujeitos e tamanho da amostra, critérios de seleção, protocolos de imagem, definição dos limites anatômicos, procedimentos para correção de variações individuais de tamanho da cabeça e diferenças inter-avaliadores.

Um método automatizado de avaliação volumétrica do cérebro, que vem sendo muito utilizado, é a morfometria baseada no voxel (*voxel-based morphometry* - *VBM*), em que as imagens estruturais são normalizadas com um modelo anatômico, e as comparações feitas voxel a voxel, em todo o cérebro (Ashburner and Friston, 2000).

Estudos com ressonância magnética demonstram que pacientes com CCL apresentam córtices entorrinal e hipocampais mais atrofiados do que idosos normais, assim como pacientes com DA apresentam diminuição ainda maior dessas estruturas (Du et al., 2001, Bottino et al., 2002, Ries et al., 2008, Schuff and Zhu, 2007). Um volume maior do hipocampo está associado a melhor performance em testes de memória, cognição geral e avaliações clínicas. Além disso, tanto o grau de diminuição do córtex entorrinal quanto do

hipocampo têm a mesma eficácia na classificação de pacientes com CCL e de controles normais.

Utilizando a técnica de VBM, alguns estudos demonstraram que a perda de massa cinzenta englobava inicialmente a amígdala, hipocampo anterior e córtex entorrinal, para depois se espalhar para todo o hipocampo e lobo parietal e, eventualmente para o lobo temporo-parietal e até regiões do lobo frontal na conversão de CCL para DA (Schuff and Zhu, 2007). Comparando o volume cerebral de indivíduos com CCL, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no volume do lobo temporal medial, com volume hipocampal menor em indivíduos com CCL, em relação a indivíduos controle, e menor em indivíduos com DA em relação aos sujeitos com CCL. Aparentemente, a progressão para DA estaria relacionada ao grau de diminuição do volume do hipocampo (Ries et al., 2008), e diminuição maior nas áreas de hipocampo, giro temporal inferior e médio, córtex cingulado posterior e precuneus (Bell-McGinty et al., 2005).

2.5. Tomografia por emissão de pósitrons (PET) na DA e no CCL

O método de imagem PET com ^{18}F -FDG vem sendo utilizado em pacientes com diagnóstico recém estabelecido de demência, e que preenchem critérios para DA. Estudos utilizando imagens de tomografia PET com ^{18}F -FDG no diagnóstico de DA mostraram sensibilidade de 93% e especificidade de 63% (Silverman, 2004).

Para análise de imagens PET, alguns autores defendem o algoritmo de análise 3D SSP (*three-dimensional stereotactic surface projection*), em que a atividade metabólica do cérebro é projetada em uma superfície de pixels. O cérebro é reorientado esterotaxicamente em um formato padrão, por meio de encurvamentos não lineares, com a linha intercomissural como referência anatômica. Em seguida, um método de extração de dados é aplicado, em que a atividade cortical é projetada na superfície do cérebro. Assim, é possível comparar a projeção cortical resultante com um banco de dados normais utilizando a subtração do Z-score pixel a pixel. Esse algoritmo de análise mostrou sensibilidade e especificidade de 94% e 99%, respectivamente no diagnóstico de quadros demenciais duvidosos ou de demência leve (Burdette et al., 1996). Utilizando-se um mapa estatístico paramétrico (*Statistical Parametric Mapping* – SPM), a imagem pode então ser comparada, em relação à intensidade, voxel a voxel em grupos de indivíduos normais ou doentes.

A diminuição do metabolismo de glicose fora da formação hipocampal no CCL é controversa, mas é bem evidente em algumas estruturas do sistema límbico, incluindo hipocampo, tálamo medial e córtex cingulado posterior, sendo concordante com alterações de volume encontradas em estudos com ressonância magnética. Assim como as alterações estruturais de diminuição de volume, os achados em PET sugerem que os primeiros sinais de declínio cognitivo estão associados à alterações do lobo temporal medial e, em seguida, atingindo outras estruturas corticais com a evolução da doença (Schuff and Zhu, 2007).

Em estudo comparando achados na RM e PET em pacientes com DA, os autores concluíram que estes dois métodos de neuroimagem podem ter utilidade na clínica para o diagnóstico precoce de DA. Entretanto, na discriminação entre sujeitos sem déficit cognitivos e DA, o PET mostrou-se mais eficiente, principalmente em pacientes com DA leve (Matsunari et al., 2007).

2.6. Correlação de testes cognitivos, RM e PET em pacientes com demência

Em pacientes com diagnóstico de demência semântica foram comparadas alterações na RM com VBM e no PET com uma extensa bateria neuropsicológica, sendo observadas alterações no lobo temporal esquerdo em concordância com déficits em testes de memória semântica (Desgranges et al., 2007).

Baxter *et al.* (2006) (Baxter et al., 2006) correlacionaram o resultado dos testes cognitivos ADAS-Cog e MMSE com a integridade de substância branca e cinzenta, utilizando RM processada com o método de VBM. Neste estudo, o MMSE apresentou correlação significativa com alterações de substância branca e cinzenta, enquanto o ADAS-Cog correlacionou-se somente com a substância branca. Já Di Paola *et al.* (2006) (Di Paola et al., 2007) demonstraram que déficit de memória episódica em pacientes com DA estava relacionado com atrofia do córtex entorrinal na RM com VBM. Thomann *et al.* (2008) (Thomann et al., 2008) avaliaram a correlação do teste do desenho do

relógio e a densidade de substância cinzenta usando RM com VBM. A performance do teste do desenho do relógio teve maior correlação com as alterações estruturais no lobo temporal esquerdo.

Portanto, esses resultados sugerem que é possível investigar alterações cerebrais estruturais e metabólicas específicas de pacientes com demência e suas correlações com testes cognitivos e funcionais, através de métodos atuais de processamento das imagens.

2.7. Correlação de exames de neuroimagem com um teste funcional

Um estudo de Farias *et al*, 2004 (Farias et al., 2004), teve como objetivo examinar como uma medida específica, baseada no informante do funcionamento do “dia a dia”, o *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (Jorm and Korten, 1988) correlaciona-se com a cognição e alterações em exames de neuroimagem estrutural, utilizando região de interesse em volume de hipocampo e hiperintensidades de substância branca, em uma grande amostra, de caucasianos e hispânicos nos Estados Unidos. As variáveis cognitivas correlacionaram-se significativamente com o IQCODE, embora, independente da idade, apenas memória verbal e nomeação de objetos foram capaz de prever o nível de capacidade funcional. Memória verbal foi o mais forte preditor do estado funcional, respondendo por 23% da variância na IQCODE. As hiperintensidades de substância branca também

foram, independentemente, relacionadas com o IQCODE, representando 18% da variância. O volume do hipocampo correlacionou-se com o IQCODE, mas não foi um preditor independente após o controle da idade. Portanto, os autores concluíram que o estudo suporta a utilidade do IQCODE na avaliação do funcionamento cotidiano. Este instrumento parece ter relações semelhantes às habilidades cognitivas e alterações cerebrais estruturais em Inglês e Espanhol. Dada a escassez de medidas de atividades funcionais disponíveis para uso em populações de língua não-inglesa, o IQCODE parece ter boa aplicação transcultural. Existem algumas limitações para esta e outras medidas funcionais, como o fato de utilizar informações obtidas de um informante, em vez da avaliação direta do estado funcional (Loewenstein et al., 1989). No entanto, essas medidas funcionais também têm muitas vantagens sobre as medidas baseadas em desempenho, entre elas a facilidade e brevidade da administração, bem como o baixo custo de sua utilização. Farias *et al.*, 2004 (Farias et al., 2004) utilizaram uma amostra grande com, provavelmente, um bom poder estatístico para detectar diferenças entre os grupos, e as relações entre as medidas cognitivas e o IQCODE. Para os autores, esse estudo foi o primeiro que examinou a relação entre a neuroimagem e o estado funcional em uma amostra etnicamente diversa.

3. JUSTIFICATIVA

3. Justificativa

Os métodos de imagem vêm sendo, nos últimos anos, cada vez mais utilizados na prática clínica para o diagnóstico de distúrbios cognitivos. Vários estudos, utilizando técnicas de neuroimagem estrutural e funcional, foram realizados, demonstrando alterações consistentes na avaliação de sujeitos com comprometimento cognitivo leve e DA. Porém, até hoje, o diagnóstico de demência somente pode ser consolidado quando evidenciado, por parte do cuidador, déficits nas atividades de vida diária. Cuidador esse que por muitas vezes pode não existir ou ter muita dificuldade de avaliar essas modificações, principalmente em meios de baixa escolaridade como o nosso. Logo, pode-se extrapolar que o diagnóstico de demência é dado pelo cuidador e não pelo profissional de saúde.

Nesse contexto alguns autores avaliaram a existência de uma correspondência entre as alterações volumétricas, metabólicas, e os resultados de testes cognitivos, em sujeitos com CCL e DA. Dados sobre a correlação dos exames de neuroimagem com testes funcionais são ainda escassos na literatura, ainda mais se considerarmos a investigação de uma associação entre alterações cerebrais estruturais (RM), alterações cerebrais funcionais (PET) e alterações das atividades funcionais em idosos com déficits cognitivos. O presente estudo pretende utilizar o IQCODE para investigar a correlação entre déficits funcionais de sujeitos com DA e CCL e alterações em exames de neuroimagem estrutural e metabólica.

Acreditamos que investigar a correlação do perfil cognitivo e funcional dos pacientes com DA e CCL, com alterações cerebrais estruturais e metabólicas, pode auxiliar no processo diagnóstico realizado pelo profissional de saúde, que identificando padrões de alteração estrutural ou funcional no cérebro dos pacientes poderia inferir qual paciente possivelmente já tem alterações funcionais, independentemente da informação de familiares e cuidadores. Além disso, os dados obtidos permitirão investigar as diferenças dos padrões de alterações volumétricas e metabólicas de idosos cognitivamente normais, de idosos com CCL e dos pacientes com DA.

4. HIPÓTESES DO ESTUDO

4 Hipóteses do estudo

Os pacientes com DA apresentarão atrofia e hipometabolismo mais pronunciados em regiões temporoparietais, comparados aos sujeitos com CCL e idosos sem déficits cognitivos.

Os escores do IQCODE dos pacientes com DA e CCL irão se correlacionar positivamente com alterações estruturais e funcionais. As alterações nos exames de neuroimagem provavelmente serão mais evidentes conforme os déficits cognitivos sejam mais importantes, ou seja, menos pronunciadas nos sujeitos com CCL do que nos pacientes com DA.

5 OBJETIVO

5. Objetivos

- 1) Avaliar os padrões de neuroimagem estrutural e metabólica em idosos sem déficits cognitivos, com CCL e com DA leve.
- 2) Correlacionar alterações estruturais volumétricas obtidas por meio de imagens por ressonância magnética (RM) do cérebro, processadas com a técnica de “*Voxel-based Morphometry*” (VBM), e alterações metabólicas cerebrais, avaliadas por meio do ^{18}F -FDG PET, a um teste funcional, o “*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*” (IQCODE), em pacientes com DA leve, comprometimento cognitivo leve e sujeitos sem déficits cognitivos.

6. CASUÍSTICA E MÉTODO

6. Casuística e Métodos

O presente estudo consistiu na avaliação clínica e aplicação de testes cognitivos, além da realização de ressonância magnética com VBM e PET com SPM, em todos os pacientes e voluntários normais incluídos no estudo. A gravidade do comprometimento cognitivo foi definida pela realização do *Clinical dementia rating* (CDR) e pela avaliação neuropsicológica. No total, foram avaliados 214 indivíduos:

- a) pacientes acompanhados no Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do HC-FMUSP, originalmente advindos das triagens dos ambulatórios de geriatria, neurologia e de psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP);
- b) pacientes encaminhados do PROTER, sob a responsabilidade do Professor Dr. Cássio Machado de Campos Bottino;
- c) pacientes encaminhados do LIM – 27, sob a responsabilidade de Professor Dr. Orestes Forlenza;
- d) bem como indivíduos controles provenientes através de busca ativa por idosos sem queixas cognitivas ou encaminhados de bancos de indivíduos controles dos serviços de geriatria, neurologia e psiquiatria do HC-FMUSP.

6.1. Critérios de exclusão

- ✓ Pacientes com demência moderadamente grave e grave;
- ✓ Pacientes com doença de Parkinson, ou com síndrome parkinsoniana não associada ao uso de neurolépticos;
- ✓ Pacientes com hipertireoidismo ou hiperparatireoidismo;
- ✓ Pacientes com desordens psiquiátricas (esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo, depressões sintomáticas, e outras que podem cursar com alterações regionais de fluxo sanguíneo cerebral);
- ✓ Pacientes que apresentem outras lesões orgânicas cerebrais além das degenerativas detectadas pela ressonância magnética;
- ✓ Pacientes claustrofóbicos ou que por qualquer outro motivo se recusam a realizar exame de ressonância magnética;
- ✓ Pacientes que fazem uso crônico de medicações psicotrópicas, que podem também induzir modificações do fluxo sanguíneo cerebral regional, a não ser aqueles estáveis em uso de neurolépticos ou antidepressivos, por ao menos 8 semanas;
- ✓ Pacientes diabéticos.

6.2. Amostra

Todos os pacientes e seus informantes ou indivíduos controles foram esclarecidos a respeito do protocolo de pesquisa, exames que foram realizados e riscos/benefícios dos procedimentos e suas eventuais dúvidas, sendo solicitada a assinatura do consentimento livre e informado pelos mesmos.

Os pacientes foram, como proposto no projeto, distribuídos em 3 grupos, pareados por idade, sendo 30 indivíduos controles normais (GC)(CDR=0) sem queixas cognitivas significativas e com testes cognitivos e funcionais dentro dos padrões da normalidade, 30 pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) amnésico, único ou múltiplos domínios, que preencham critérios diagnósticos preconizados pelo consenso europeu de 2006 e que possuam CDR=0,5, e 30 pacientes com doença de Alzheimer leve (DA)(CDR de 0,5 a 1) de acordo com os critérios do DSM-IV e do NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984).

6.3. Amostra avaliada

Figura 1. Fluxograma da Amostra avaliada. Legenda: CEREDIC = Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos do HC – FMUSP; LIM - 27 = Laboratório de Investigação Médica - 27; PROTER = Programa Terceira Idade do IPq - HC – FMUSP.

6.4. Avaliação clínica e testes cognitivos

Na fase de diagnóstico foram realizados a avaliação clínica e testes cognitivos. No momento da realização dos exames de imagem foram realizadas, por uma única neuropsicóloga e na mesma semana dos exames, as avaliações neuropsicológicas completas.

6.4.1.Fase de Diagnóstico Clínico:

- Entrevista clínica: inicialmente em conjunto com seus informantes (pessoas próximas que conheçam o paciente de longa data, como familiares, amigos ou cuidadores) e após em salas separadas, onde serão submetidos a entrevistas semiestruturadas de acordo com o protocolo CAMDEX.
- Testes cognitivos baseados em performance:
 - Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental);
 - Bateria breve de rastreio cognitivo;
 - Teste do Relógio
 - Fluência verbal fonêmica de um minuto para as letras F, A e S;
 - Fluência verbal semântica categoria animais;
 - Porção do CDR aplicada ao paciente

- Com os informantes foram realizados:
 - Entrevista clínica do CAMDEX;
 - Questionários baseados em informantes:
 - Questionário de atividades funcionais de Pfeffer;
 - IQCODE;
 - Inventário Neuropsiquiátrico (INP);
 - Seção do CDR dirigida ao informante.

6.4.2. Avaliação neuropsicológica

Rastreio Cognitivo:

- Bateria breve de rastreio cognitivo (Nitrini et al., 1994): Consiste na apresentação inicial de uma folha de papel com 10 desenhos de figuras concretas. É solicitado ao indivíduo que nomeie os 10 itens. Em seguida, a folha é retirada e pede-se que ele diga quais as figuras que constavam da folha, permitindo o tempo de um minuto para a recordação. A folha então é reapresentada, com a instrução de que os itens sejam memorizados pelo indivíduo. Após 30 segundos a folha é novamente retirada, pedindo-se que sejam mencionadas as figuras mostradas (tempo de um minuto). Este procedimento é repetido mais uma vez, com a instrução de que será solicitada lembrança após um intervalo. Após cerca de

cinco minutos, em que esses dois testes são realizados, o examinador solicita ao indivíduo que evoque as figuras previamente apresentadas, oferecendo um minuto para a evocação. No último teste, apresentamos uma folha com 20 figuras, que contém as 10 figuras mostradas previamente e 10 outras figuras; o paciente deve reconhecer quais figuras ele já tinha visto. É fornecido 1 ponto a cada resposta correta durante as seis etapas.

Cognição Global:

- *Dementia Rating Scale* – DRS (Mattis, 1988, Porto et al., 2003): É usada na avaliação do status cognitivo global, sendo considerada por muitos pesquisadores um instrumento útil para rastrear pacientes com demência e tem sido usada tanto na prática clínica como em pesquisa. A escala é facilmente aplicável e tem breve administração, durando cerca de 30 a 40 minutos em pacientes com demência. As 36 questões são agrupadas em cinco subescalas, cada uma avaliando diferentes áreas cognitivas: Atenção, Iniciação/Preservação (I/P), Construção, Conceituação e Memória. Em comparação com outras baterias breves a DRS apresenta algumas vantagens: provém uma informação detalhada sobre a função cognitiva que está prejudicada ou preservada, pois ela avalia de forma mais profunda um grande número de áreas cognitivas, bem como uma grande sensibilidade das mais severas formas da DA. A validade da DRS tem sido reafirmada e um

crescente número de estudo tem mencionado o uso dessa escala no diagnóstico e discriminação de pacientes com DA daqueles com outras formas de demência, tal como Doença de Parkinson, Doença de Huntington e Demência Vascular.

Atenção:

- Dígitos Diretos do “*Dementia Rating Scale*” (DRS) (Mattis, 1988) – O subteste mede o máximo da amplitude da atenção aumentando o volume de informações que precisam ser armazenadas por um espaço de tempo curto durante uma única tarefa.
- Dígitos Inversos do “*Dementia Rating Scale*” (DRS) (Mattis, 1988) – O subteste mede o controle mental através da capacidade de operacionalizar dados no plano mental, devendo o sujeito armazenar e processar informações simultaneamente.
- “*Trail Making Test*” (Partington and Leiter, 1949): - O teste mede velocidade de varredura visual, funcionamento motor, sequenciação e flexibilidade mental. Na parte A é solicitado ao sujeito conectar 25 números organizados de forma aleatória numa folha de papel fazendo linhas com um lápis na ordem crescente (esta parte do teste mede principalmente sustentação da atenção). A parte B consta de 25 números e letras dispostos de forma aleatória. Nesta parte solicita-se ao sujeito alternar a ordem, primeiro o número e na sequência a letra, sempre na ordem crescente e apropriada tanto dos números quanto das letras (esta parte do teste mede principalmente atenção dividida).

- “*Stroop Test*” (Spreen and Strauss, 1988): Avalia a atenção seletiva através do processamento visual e controle inibitório. Composto por três cartões, o primeiro possui cinco retângulos pintados com as cores marrom, azul, vermelho e rosa. O examinado nomeará rapidamente, em voz alta, as cores exibidas. No segundo cartão estão impressas palavras coloridas com as cores anteriormente mencionadas. Deve-se agora falar apenas o nome das cores e não ler a palavra. No terceiro cartão estão escritos os nomes das cores (já mencionadas), mas pintadas com cores que não correspondem ao escrito. O examinado deverá apenas falar a cor que está pintada a palavra e não falar o nome da cor escrita. É considerado o tempo de duração para a realização de cada parte e contabilizado o número de erros cometidos.

Memória:

- Memória Lógica do “*Wechsler Memory Scale – Revised*” (Wechsler, 1987) – O subteste do WMS-R avalia memória declarativa verbal. Duas histórias, cada uma com 51 ideias é lida ao paciente e solicita-se a evocação imediatamente após a leitura e após 3º minutos.
- Reprodução Visual do “*Wechsler Memory Scale – Revised*” (Wechsler, 1987) – O subteste do WMS-R avalia memória declarativa visual. Quatro figuras abstratas são apresentadas ao

paciente por 10 segundos, uma de cada vez, e é solicitada a reprodução imediata e após 30 minutos.

Aprendizagem:

- “*Selective Reminding Test*” (Buschke, 1973) – O teste tem por objetivo medir aprendizagem verbal e memória declarativa episódica durante tarefa de aprendizagem de lista de palavras em múltiplas tentativas. É possível avaliar aprendizagem total (SRTT), evocação tardia (SRTT), número de intrusões (SRTI); reconhecimento tardio (SRRT). Este teste obtém também medidas complementares de estocagem a longo prazo (LTS), recuperação da estocagem a longo prazo (LTR), recuperação consistente a longo prazo (CLTR), recuperação inconsistente ou randômica a longo prazo (RLTR), evocação de curto prazo - não fixada (STR) e palavras lembradas (RL).

Habilidades Visomotoras e Visoespacias:

- Desenho do Relógio (Strub and Black, 1988) – É uma tarefa visoespacial e construtiva para a investigação clínica.
- Cubos do “*Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*” (Wechsler, 1981) – O subteste Cubos do WAIS-R fornece uma boa medida da inteligência não-verbal.
- Cubos (WAIS-III) (Wechsler, 1997, Nascimento, 2004): todos os itens requerem que o examinando observe um modelo construído ou uma imagem no Livro de Estímulos, e use cubos vermelhos e

brancos para reproduzir o modelo dentro de um determinado tempo limite. Avalia a capacidade para analisar, sintetizar e reproduzir um estímulo visual abstrato bidimensional. Também envolve formação de conceitos não verbais, percepção e organização visual, processamento simultâneo, coordenação visomotora, aprendizagem, e a capacidade para separar figuras e lidar com estímulo visual.

Linguagem:

- “*Boston Naming Test*” (Kaplan et al., 1978, 1983) – O objetivo do teste é avaliar a habilidade do sujeito para nomear o nome de figuras de objetos.
- Vocabulário do “*Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*” (Wechsler, 1981).
- Vocabulário (WAIS-III) (Wechsler, 1997, Nascimento, 2004): uma série de palavras apresentadas sob forma oral e visual que o examinando deve definir oralmente. A amplitude do vocabulário de uma pessoa não é somente um índice de sua escolaridade, mas também uma excelente medida de sua inteligência geral. Analisa a capacidade de conhecimento do significado das palavras e a capacidade de expressar os significados verbalmente. Está relacionado com a função de memória e a formação de conceitos.
- Fluência Verbal:

- Fluência Verbal Semântica (Brucki et al., 1997): Animais: falar, em 60 segundos, todos os nomes de animais que se puder lembrar e conta-se o número de palavras dita dentro do tempo estabelecido.
- Fluência Verbal Fonêmica (Strauss et al., 2006): FAS - Deve-se falar o maior número de palavras iniciadas com as letras F, A e S. Tem 60 segundos para cada letra. Não se podem usar nomes próprios e a mesma palavra para diferentes combinações (exemplo: comer, comendo, comida) e conta-se o número de palavras dita dentro do tempo estabelecido.

Processos Intelectuais:

- QI Estimado (Ringe et al., 2002): Calculado pela soma dos escores ponderados dos sub testes da escala WAIS-III Cubos e Vocabulário.

6.4.3. Diagnóstico clínico de consenso

Além destes testes, pacientes com diagnóstico de Comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer serão acompanhados em consultas periódicas de rotina por profissionais pertencentes ao Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do HC-FMUSP, PROTER ou LIM-27, sendo submetidos a investigação complementar de acordo com as normas da Academia Brasileira de Neurologia, recebendo o tratamento indicado para cada diagnóstico. Da mesma forma, indivíduos controles em que forem detectadas alterações em testes cognitivos ou em exames de imagens serão acompanhados e investigados conforme a rotina normal das consultas dos pacientes pertencentes ao CEREDIC/HC-FMUSP, PROTER ou LIM-27.

Os diagnósticos de todos os controles, CCL e doença de Alzheimer foi estabelecidos por consenso de uma banca composta por profissionais atuantes na área cognitiva pertencentes ao CEREDIC, constituído por 2 ou mais pesquisadores, com experiência na avaliação de idosos com déficits cognitivos, que terão acesso aos dados de anamnese, aos testes cognitivos e neuropsicológico, mas que não terão acesso aos dados da RM com VBM, do PET com SPM e do IQCODE.

6.5. Análise estatística dos dados clínicos e testes cognitivos

A análise estatística dos dados clínicos e teste cognitivos iniciou-se com uma análise descritiva, média das variáveis contínuas, desvio padrão e percentual das categóricas. Em seguida realizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se a distribuição das variáveis é Normal. Além de verificar se grupos são homogêneos de acordo com as características sócio demográficas utilizando ANOVA, para variáveis paramétricas, e Kruskal-Wallis, para variáveis não paramétricas. A comparação das variáveis categóricas entre os três grupos foi feita pelo teste Qui-Quadrado.

Constatou-se que a escolaridade era diferente entre os grupos.

As variáveis contínuas que puderam ser consideradas paramétricas foram comparadas usando um modelo de ANCOVA controlando por escolaridade, para fazer a comparação das variáveis contínuas paramétricas entre os grupos. A suposição de igualdade de variância foi verificada com o teste de Levene e nos casos em que não foi satisfeita, o teste de Welch foi usado para calcular a significância da diferença entre as médias dos grupos. Comparação dos grupos dois a dois foi feita pelo método de Tukey.

As variáveis contínuas que não paramétricas, por exemplo, o MEEM e o IQCODE, foram comparadas usando um modelo de Multinomial com os grupos como variável dependente, controlando por escolaridade, e a variável a ser testada como variável independente para fazer a comparação médias entre os grupos. A comparação dos grupos dois a dois foi feita pela Regressão Logística, tendo como variável dependente o grupo, independente a escolaridade e a variável a ser testada.

Todas as análises foram feitas no SPSS v.14 com testes bicaudais e erro tipo I de 5%.

6.6. Exames de neuroimagem

Todos os pacientes e controles são submetidos a ressonância magnética com VBM, PET com SPM no Instituto de Radiologia do Hospital da Clínicas da FMUSP, sob responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel. O processamento dos exames de imagem é realizado em conjunto no Laboratório de Neuroimagem Psiquiátrica (LIM-21), sob responsabilidade do Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, e no Laboratório de Radioisotopia Clínica (LIM-43), sob a responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel.

6.6.1. Ressonância magnética com VBM

Os pacientes e controles são submetidos a exame de RM em aparelho de 3 Tesla, da marca Philips Achieva 3.0T, com gradiente de 33 mT/m de intensidade, em bobina de quadratura para o estudo do crânio.

O protocolo de aquisição das imagens de RM de crânio é constituído pelas seguintes sequências: eco de *spins* (ES) no plano sagital ponderada em T1, eco de *spins* rápido (ESR) ponderada em T2 no plano axial, ponderada em *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) no plano axial, imagem de

difusão ecoplanar (DWI-EPI) no plano axial e gradiente volumétrica (SPGR - *spoiled gradient recalled acquisition in steady-state* – aquisição de ecos de gradientes refocalizados em estado de equilíbrio com dissipação de coerência transversal). Para cada sujeito, são adquiridas as seguintes imagens:

- Sagital 3D T1, consistindo de 180 imagens com espessura de corte de 1mm e tamanho do pixel de 1 x 1 mm² (TR = 7ms, TE = 3,2ms; FOV 24 x 24 cm²; matriz 240 x 240)
- Axial T2 FSE, com 28 imagens com espessura de corte 4,50mm (TR = 833,75ms, TE = 11,1136ms; FOV 23 x 23 cm²; matriz 256 x 256)
- Axial FLAIR, com 28 imagens com espessura de corte de 4,50mm (TR = 11000ms, TE = 130ms; FOV 23 x 23 cm²; matriz 352 x 264)
- Coronal T2 SPIR, com 32 imagens com espessura de corte de 4,50mm (TR = 2830,83ms, TE = 120ms; FOV 23 x 23 cm²; matriz 460 x 445)
- Coronal T2 alinhado com hipocampo, com 24 imagens com espessura de corte de 3,00mm (TR = 2630,92ms, TE = 80ms; FOV 23 x 23 cm²; matriz 400 x 316)
- Difusão SENSE, com 28 imagens com espessura de corte de 4,00mm (TR = 3257,11ms, TE = 67,4547ms; FOV 23 x 23 cm²; matriz 192 x 153)
- Difusão, com 56 imagens com espessura de corte de 4,00mm (TR = 3257,11ms, TE = 67,4547ms; FOV 23 x 23 cm²; matriz 192 x 153)

Os exames de ressonância são realizados antes dos exames de neuroimagem funcional com intervalo não superior a 30 dias entre os mesmos, com a maior parte (91%) realizados na mesma semana.

6.6.2.PET – CT

Os exames foram adquiridos no equipamento de PET – CT dedicado, da marca Siemens, modelo Biograph - 16 (CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA) composto por conjuntos de detectores LSO acoplados à tomografia computadorizada composta por fileira de 16 detectores, sob condições padronizadas de repouso e sem estímulos audiovisuais.

Todos os pacientes e controles são submetidos à dieta pobre em hidrocarboneto no dia anterior à data do procedimento, com objetivo apenas de padronizar dieta dos pacientes e voluntários normais.

Como preparo considerar-se obrigatório o jejum de 6-12 horas, sendo que pacientes diabéticos são excluídos do estudo. Antes da administração da [18F]-flúoro-2-D-desoxiglicose (FDG), glicemia de jejum será dosada sistemicamente conforme protocolo padronizado na Instituição. Após injeção da dose de 370 MBq (10 mCi) de FDG, o paciente permanecerá com olhos fechados e sem “*plug*” nos pavilhões auditivos em ambiente com mínimo estímulo luminoso e sonoro, em repouso e em decúbito dorsal. A aquisição das imagens inicia-se 60 minutos após administração intravenosa da FDG. Inicialmente são adquiridas as imagens de tomografia computadorizada empregadas para co-registro anatômico e neste projeto com o objetivo adicional de promover a correção de atenuação das imagens tomográficas de

emissão de pósitrons. As imagens tomográficas são obtidas também com finalidades diagnósticas, com o objetivo de eventualmente avaliar presença de calcificações parenquimatosas ou outras anormalidades eventualmente não detectadas nos exames de ressonância magnética. As imagens de PET (63 cortes tomográficos, no total) são adquiridas sequencialmente com protocolo 3D padronizado para cérebro, utilizando-se fator de zoom de 2,5m, matriz 256 x 256, acumulando-se contagens por 15 minutos de tempo por segmento analisado, resultando em pixels de tamanho 1.04mm.

O processamento é realizado com método de reconstrução iterativa (OSEM), empregando-se 6 subgrupos e número de interações de 16/grupo e suavizadas com o filtro Gaussiano de 5mm. Os dados foram corrigidos para espalhamento, atenuação e decaimento.

As imagens reconstruídas são armazenadas em formato DICOM e enviadas para estação de trabalho dedicada para serem analisadas por programa estatístico paramétrico ("SPM").

6.6.3. Análise quantitativa

O fluxograma abaixo resume a análise quantitativa dos exames de neuroimagem e serão descritos, a seguir, em detalhes

Figura 2. Fluxograma resumindo a análise quantitativa dos exames de neuroimagem

As imagens adquiridas foram convertidas do formato “DICOM” para o formato “ANALYZE” através do programa de conversão *MR/cro: dcm2nii*, versão: Chris Rorden’s dcm2nii: April 4 2011; com a seguinte configuração: *SPM2(3D Analyze hdr/img)*. Programa esse que também realiza a conversão da imagem de convenção radiológica para convenção neurológica.

Figura 3. Output: 16bits; matrix: 256 x 256 x 63; voxel size(mm): 1.04 x 1.04 x 2.4

Posteriormente as imagens são alinhadas e normalizadas espacialmente para se ajustarem a mapa padrão esterotático cerebral de Talairach e Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988) e realizado o “Skull Strip”, que é a retirada da calota óssea e da gordura intracraniana. Para tal, utilizou-se a ferramenta do “Freesurfer” em ambiente Linux. No “Terminal” ir para a pasta onde estão as imagens e fazer o “Watershed” (`mri_watershed -h 25 “nomedoarquivo”.img ../watershed/”nomedonovoarquivo”.img`). Editar a imagem para retirar o que restou do “skull”. No terminal: comando “tkmedit

bert orig.mgz”. Abrir o “main volume “ – imagem após o “watershed”.Abrir o “aux volume” – imagem original. Editar as imagens retirando o “resto do skull”.

Figura 4. Output: 32bits; matrix: 240 x 240 x 180; voxel size(mm): 1 x 1 x 1

Novamente as imagens são alinhadas e normalizadas espacialmente para serem analisadas pelo método “*Statistical Parametric Mapping*” – SPM8 (SPM8, 2013), que utiliza o programa matemático MATLAB versão 7.8 (MathWorks Inc., Sherborn, MA) como base. As imagens são suavizadas com um filtro gaussiano isotrópico (8 mm largura máxima na meia altura ou “FWHM”), com o objetivo principal de aumentar a relação sinal/ruído. Em áreas pequenas e de hipótese a priori foi refeito o processamento com filtro gaussiano isotrópico de 4mm para confirmar localização dos achados.

6.6.4. Processamento das imagens de RM

A etapa de processamento e análise da morfometria cerebral de substância cinzenta foi realizada usando o método de Morfometria Baseada no Voxel (*Voxel Based Morphometry*; VBM), usando o programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM8). O SPM8 usa um algoritmo de registro difeomórfico robusto (*Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie álgebra* - DARTEL). Este registro de imagens difeomórfico prevê uma melhor precisão anatômica comparada aos métodos anteriores para VBM. O algoritmo do DARTEL, Está implementado no SPM8 através de uma caixa de ferramentas (DARTEL Toolbox). Esta caixa de ferramenta também cria uma “template” específica para o estudo.

Em resumo, as imagens de RM são segmentadas (SC, SB e LCR) usando o modelo de segmentação unificada. A partir destas imagens segmentadas, o molde customizado foi obtido utilizando a caixa de ferramenta DARTEL. As imagens foram moduladas pelo determinante Jacobiano e adequadas ao padrão de coordenadas (xyz) do MNI (*Montreal Neurologic Institute*), que é o padrão de coordenadas usado pelo SPM. Por fim, as imagens segmentadas-normalizadas-moduladas são suavizadas com filtro Gaussiano de 8 mm. O output do processamento foi separado em grupos e realizada a análise estatística (*basic models, estimate e results*).

6.6.5. Processamento das imagens de PET

Todas as imagens de PET foram corregistradas em relação aos dados da RM. Após o corregristo, as imagens foram normalizadas espacialmente utilizando a “template” anatômica fornecida pelo SPM. Os cortes tomográficos resultantes foram re-amostrados utilizando interpolação trilinear gerando voxels de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$.

As imagens de PET foram corrigidas para o volume parcial utilizado o MATLAB 7.8.0 (R2009a), o PVElab pipeline program v. 2.2, released Feb. 2012 e o SPM8 .

Em todas as etapas do PVElab foram utilizadas as opções default (1 – *SPM coregistration: Coregister to: MR – T1 – Weighted; Cost function: Normalised Mutual Information; 2 – Segmentation: SPM Segmentation; 3 – Reslice: Adjust output image voxel size: PET; Interpolation: linear; 4 – Atlas: MNI based; 5 – PVE correction: ROI data file: LOBES ROI.dat; In plane FWHM(mm): 8.000 ;Axial FWHM(mm): 8.000; Overcorrection: 0.000*).

A figura abaixo é o output obtido pelo método de Meltzer (“r_volume_Meltzer.img”).

Figura 5. Output: 32bits; matrix: 256 x 256 x 63; voxel size(mm): 1.04 x 1.04 x 2.4

As imagens de PET corrigidas para o volume parcial foram normalizadas para o voxel(mm) de 2 x 2 x 2 utilizando o “template” PET do SPM e corrigidas e normalizadas foram suavizadas com filtro gaussiano de 8mm. Os grupos foram submetidos a análise estatística (*basic models, estimate e results*)

6.7. Análise Estatística dos exames de neuroimagem

Comparações ao nível do voxel para captação regional, dos radiofármacos do PET e da volumetria da RM, foram realizadas entre os pacientes com doença de Alzheimer, Comprometimento Cognitivo leve e os controles normais utilizando teste t não pareado. Para tal utilizamos o Modelo Linear Geral que é um modelo estatístico que permite uma variedade de testes estatísticos diferentes, tais como comparações entre grupos e correlações com covariáveis de interesse (Mechelli et al., 2005). As imagens de RM foram normalizadas para o volume total de substância cinzenta de cada sujeito e as imagens funcionais (PET) foram normalizadas para a média de captação global.

No SPM, cada voxel é considerado uma variável independente e este aplica para cada voxel o teste t de Student, que é transformado na estatística Z , sendo que no volume cerebral em cada voxel tem-se uma estatística, criando deste modo um mapa estatístico. Para os mapas estatísticos será definido o nível de significância de $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas, para a identificação das diferenças entre os grupos. Os mapas estatísticos obtidos serão projetados segundo as coordenadas do atlas esterotáxico cerebral de Talairach e Tournoux. (Talairach & Tournoux, 1988)

Os mapas obtidos seguirão hipóteses pré-estabelecidas que objetivarão determinar áreas de redução significativa de consumo regional da glicose marcada (rCMRGlu) e áreas de redução volumétrica focal encefálica,

comparativamente ao grupo de voluntários normais recrutado para o presente projeto.

Além disso em áreas pequenas, e como prova confirmatória, realizaremos suavização com filtro gaussiano de 4mm, como definido anteriormente por Uchida *et al*, 2008 (Uchida et al., 2008). Esses autores realizaram um estudo comparativo entre a volumetria manual (VM) e a morfometria baseada no voxel (VBM), como métodos de avaliação do volume de estruturas cerebrais. Os volumes do hipocampo e da amígdala de 16 pacientes de pânico e 16 controles sadios medidos através da VM foram correlacionados com os volumes de matéria cinzenta estimados pela VBM. As estruturas escolhidas são constituídas quase exclusivamente de matéria cinzenta. Utilizando um filtro Gaussiano de 4 mm, encontraram, bilateralmente, aglomerados significativos de correlação nas duas estruturas no mapa estatístico paramétrico, correspondendo ao respectivo volume manual. Com o filtro convencional de 12 mm, apenas uma correlação significativa foi encontrada no hipocampo direito. Portanto, filtros estreitos aumentam a sensibilidade do procedimento de correlação, especialmente quando estruturas pequenas são analisadas (Uchida et al., 2008).

A correlação entre o IQCODE e os exames de neuroimagem foi obtida por uma regressão linear simples. Essa regressão foi realizada do IQCODE com cada grupo diagnóstico isolado e também com as comparações entre grupos. Lembrando que o IQCODE é um teste de atividades funcionais no qual o cuidador deve comparar o paciente hoje com ele mesmo há 10 anos atrás, de maneira que podemos chamar isso de um “controle virtual”.

7 RESULTADOS CLÍNICOS

7. Resultados Clínicos

Na avaliação dos dados clínicos podemos destacar que a escolaridade foi estatisticamente diferente nas comparações que englobem os controle, isso é, DA x Controles e CCL x Controle ($p \leq 0,001$). Não houve diferença estatística entre os grupos DA x CCL com $p=0,275$.

Quanto ao gênero e idade não houve diferença estatística entre os grupos.

Na próxima página temos uma tabela com o resumo dos resultados clínicos.

Tabela 1. Resumo dos Resultados Clínicos

Gênero	Controle	CCL	DA	Total	N = 90 (100%)		
	N (%)						
Masculino	8 (26,7)	13 (43,3)	6 (20,0)	27 (30,0)	p = 0,130		
Feminino	22 (73,3)	17 (56,7)	24 (80,0)	63 (70,0)			
	N				CCL	DA	DA
					x	x	x
	30	30	30	90	Controle	CCL	Controle
	Média (DP)				p		
Idade	70,63 (6,77)	72,87 (6,22)	74,33 (6,31)	72,61 (6,55)	0,375	0,653	0,073
Escolaridade	12,83 (5,14)	8,57 (4,56)	7,10 (4,15)	9,50 (5,20)	0,001	0,275	≤ 0,001
					Controlado pela Escolaridade		
MEEM	29 (1,05)	27,20 (1,95)	22,33 (2,93)	26,18 (3,52)	0,003	≤ 0,001	0,002
IQCODE	3,06 (0,10)	3,33 (0,34)	3,92 (0,48)	3,44 (0,50)	0,002	≤ 0,001	0,001

Tabela 2. Resumo do Descritivo

Teste Cognitivos		Diagnóstico			
		Controle	CCL	DA	Total
Memória 5 minutos - Bateria Breve	N	29	30	27	86
	Média	8,48	7,20	2,93	6,29
	Desvio Padrão	1,090	1,648	2,495	2,958
Desenho do relógio	N	29	30	27	86
	Média	8,34	7,60	5,11	7,07
	Desvio Padrão	1,895	2,268	3,142	2,798
Fluência Verbal - Animais	N	29	30	29	88
	Média	17,62	14,00	7,83	13,16
	Desvio Padrão	4,709	4,127	3,434	5,741
Trail Making A	N	30	30	26	86
	Média	39,23	63,33	125,00	73,57
	Desvio Padrão	12,116	30,239	64,124	53,232
Trail Making B	N	30	30	25	85
	Média	104,20	216,33	293,12	199,34
	Desvio Padrão	64,752	82,021	24,373	99,464
Stroop I	N	30	29	26	85
	Média	15,10	19,48	33,00	22,07
	Desvio Padrão	2,604	6,434	20,264	13,964

Continua

Tabela 2. Resumo do Descritivo (continuação)

Teste Cognitivos		Diagnóstico			
		Controle	CCL	DA	Total
Stroop II	N	30	29	25	84
	Média	19,80	27,21	44,00	29,56
	Desvio Padrão	3,643	7,208	23,903	16,927
Stroop III	N	30	29	22	81
	Média	35,03	52,10	88,95	55,79
	Desvio Padrão	14,998	24,998	39,424	34,310
Dígitos diretos	N	30	30	19	79
	Média	5,43	5,00	4,95	5,15
	Desvio Padrão	1,073	0,871	0,911	0,975
Dígitos indiretos	N	30	30	19	79
	Média	3,67	3,70	2,95	3,51
	Desvio Padrão	0,884	0,794	0,970	0,918
FAS	N	29	29	29	87
	Média	37,62	24,24	20,45	27,44
	Desvio Padrão	10,387	8,136	9,557	11,887
DRS Memória	N	29	30	17	76
	Média	24,00	21,03	12,35	20,22
	Desvio Padrão	1,165	3,135	3,774	5,212

Continua

Tabela 2. Resumo do Descritivo (continuação)

Teste Cognitivos		Diagnóstico			
		Controle	CCL	DA	Total
DRS Total	N	29	30	17	76
	Média	140,34	133,00	111,24	130,93
	Desvio Padrão	3,362	8,987	13,764	14,134
Memória Lógica I Total	N	30	29	29	88
	Média	23,43	14,90	7,69	15,43
	Desvio Padrão	6,543	6,810	5,353	8,976
Memória Lógica II Total	N	30	29	29	88
	Média	18.53	10.52	1.07	10.14
	Desvio Padrão	5.673	8.210	2.576	9.291
SRT Tardia	N	28	29	29	86
	Média	7.36	3.38	.59	3.73
	Desvio Padrão	2.392	3.017	1.350	3.628
SRT Recuperação	N	28	28	26	82
	Média	11.50	9.11	7.92	9.55
	Desvio Padrão	.962	2.846	3.084	2.859
BNT Correto	N	29	27	27	83
	Média	47.66	39.52	29.07	38.96
	Desvio Padrão	5.387	9.137	10.951	11.551

Continua

Tabela 2. Resumo do Descritivo (continuação)

Teste Cognitivos		Diagnóstico			
		Controle	CCL	DA	Total
Cubos	N	28	29	27	84
	Média	30.82	19.45	13.59	21.36
	Desvio Padrão	9.483	7.361	6.154	10.512
Vocabulário	N	29	30	27	86
	Média	28.41	24.47	16.63	23.34
	Desvio Padrão	7.881	8.080	7.334	9.095
QI Brasileiro	N	29	29	27	85
	Média	103.31	92.55	82.26	92.95
	Desvio Padrão	11.065	9.326	15.710	14.834
QI Americano	N	29	29	27	85
	Média	91.90	81.72	69.81	81.41
	Desvio Padrão	10.821	9.757	14.843	14.838

Concluído

8. RESULTADOS DE NEUROIMAGEM

8. Resultados de Neuroimagem

Os resultados de exames de Neuroimagens estão descritos abaixo, divididos por comparações entre os grupos e são considerados significativos todos os achados nos quais a significância corrigida for $\leq 0,05$ ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

8.1. Resumo dos Resultados de Neuroimagem

Na tabela (3) da próxima página podemos visualizar todos os resultados estatisticamente significativos já controlados pela escolaridade e na página seguinte um gráfico (figura 6) com o resumo dos resultados.

Tabela 3. Resumo dos Resultados de Neuroimagem

	Área	Voxel (x,y,z)			p-FWE corr	Z Score
	CCL x Controle					
RM 3T	---					
PET - CT	Giro do Cíngulo Direito (Área de Brodmann 24)	2	-2	38	0,014	4,99
	DA x CCL					
RM 3T	---					
PET - CT	Giro do Cíngulo Esquerdo	0	-42	38	≤0,001	5,67
	Precuneus Esquerdo	0	-54	32	0,002	5,40
	Precuneus Direito	8	-70	34	0,003	5,26
	Lobo Parietal Esquerdo - parte inferior (Área de Brodmann 40)	-40	-50	46	0,019	4,85
	DA x Controle					
RM 3T	Amígdala Esquerda - ROI	-28	-4	-20	0,006	4,24
	Amígdala Direita - ROI	28	-4	-18	0,009	4,11
	Amígdala Direita – ROI 4mm	28	-6	-16	0,004	4,65
	Amígdala Esquerda – ROI 4mm	-26	-6	-20	0,004	4,63
	Hipocampo Esquerdo – ROI 4mm	34	-12	-20	0,006	4,53
PET - CT	Giro do Cíngulo Esquerdo	0	-42	36	≤0,001	6,48
	Precuneus Direito	2	-52	34	≤0,001	6,35
	Precuneus Direito	4	-70	38	0,001	5,61
	Giro Temporal Medial Direito (Área de Brodmann 21)	68	-16	-14	0,003	5,27
	IQCODE: DA x Controle					
PET - CT	Giro Fusiforme Direito	28	-66	-8	0,046	4,66

Figura 6. Gráfico dos Resultados de Neuroimagem no PET – CT.

8.2. Mapas dos Resultados de Neuroimagem

8.2.1. Comparação entre Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e o grupo controle (GC)

8.2.1.1. Ressonância Nuclear Magnética

Ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas, foi feita a comparação voxel-a-voxel entre o CCL (n=30) e o grupo controle (GC, n=30), utilizando escolaridade como covariável por haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,001$).

Não foi evidenciada nenhuma diferença estatisticamente significativa, no nível de $p<0,05$ corrigido para comparações múltiplas, como visto na figura da próxima página.

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

cluster-level				peak-level				mm mm mm		
$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_E)	p_{uncorr}		
0.989	0.613	12	0.613	0.917	0.342	3.71	3.49	0.000	42	-24 38

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar.

Height threshold: $T = 3.24$, $p = 0.001$ (0.999)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (0.999)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 46.636$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 7.28$
FWEp: 5.106, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 56.0]
FWHM = 15.2 15.9 14.9 mm mm mm; 7.6 7.9 7.4 (voxels)
Volume: 2024520 = 253065 voxels = 497.9 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 448.43 voxels)

Figura 7. Mapa da comparação CCL x GC na RM, controlado pela escolaridade e volume craniano médio da amostra. Sem achados estatisticamente significativos, no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas.

Figura 8. Reconstrução em 3D da comparação CCL x GC na RM. Sem significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas.

8.2.1.2 PET – CT com ^{18}F FDG

No CCL foi observada hipometabolismo estatisticamente significativo, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a direita (Área de Brodmann 24) (87 voxels; coordenadas xyz do pico= 2 -2 38; $Z = 4,99$; $p\text{-FWEcorr} = 0,014$).

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _#)	p _{uncorr}			
0.035	18	0.220	0.401	87	0.022	0.014	0.025	5.62	4.99	0.000	2	-2	38
		0.999	0.824	4	0.614	0.591	0.748	4.25	3.94	0.000	-56	-24	16
		0.912	0.824	22	0.218	0.761	0.748	4.07	3.80	0.000	-2	34	22
						0.811	0.748	4.02	3.75	0.000	-4	40	14
		0.986	0.824	11	0.384	0.937	0.839	3.82	3.59	0.000	40	28	-2
		0.902	0.824	23	0.209	0.974	0.839	3.71	3.50	0.000	-12	-64	26
		0.996	0.824	7	0.492	0.984	0.839	3.67	3.46	0.000	56	-60	20
		0.999	0.824	3	0.668	0.985	0.839	3.66	3.45	0.000	60	2	6
		1.000	0.824	2	0.735	0.994	0.911	3.58	3.38	0.000	-4	10	-12
		0.999	0.824	3	0.668	0.997	0.911	3.52	3.34	0.000	24	58	20
		0.997	0.824	6	0.527	0.998	0.911	3.50	3.32	0.000	-4	46	4
		1.000	0.824	2	0.735	0.999	0.926	3.45	3.27	0.001	10	8	-14
		0.997	0.824	6	0.527	0.999	0.926	3.43	3.26	0.001	64	-40	0
		1.000	0.824	1	0.824	1.000	0.945	3.38	3.21	0.001	-2	54	-6
		0.999	0.824	4	0.614	1.000	0.945	3.35	3.19	0.001	-36	26	-6
		1.000	0.824	2	0.735	1.000	0.945	3.32	3.16	0.001	-48	-52	-24
		1.000	0.824	1	0.824	1.000	0.945	3.29	3.13	0.001	50	-44	-26
		1.000	0.824	1	0.824	1.000	0.945	3.27	3.12	0.001	-4	16	-10
		1.000	0.824	1	0.824	1.000	0.945	3.27	3.11	0.001	46	-4	8

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: T = 3.24, p = 0.001 (1.000)
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000)
Expected voxels per cluster, <k> = 15.591
Expected number of clusters, <c> = 11.12
FWEp: 5.208, FDRp: 5.617, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 57.0]
FWHM = 10.3 11.0 10.6 mm mm mm; 5.1 5.5 5.3 [voxels]
Volume: 959000 = 119875 voxels = 606.4 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 149.56 voxels)

Figura 9. Mapa da comparação CCL x GC no PET – CT. Coordenadas em vermelho referente a hipometabolismo em Giro do Cíngulo à direita no CCL em relação ao GC (p=0,014), controlado pela escolaridade e com correção de volume parcial.

Figura 10. Reconstrução “3D” do hipometabolismo em Giro do Cíngulo à direita no CCL em relação ao GC ($p=0,014$), controlado pela escolaridade e com correção de volume parcial.

Figura 11. Visualização em cortes radiológico do hipometabolismo em Giro do Cíngulo à direita no CCL em relação ao GC ($p=0,014$), controlado pela escolaridade e com correção de volume parcial.

8.2.2. Comparação entre Demência na Doença de Alzheimer Leve (DA) e o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

Ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas, foi feita a comparação voxel-a-voxel entre o DA (n=30) e o CCL (n=30), sem ser necessária a utilização covariáveis por não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (idade, $p=0,653$; escolaridade, $p=0,275$).

8.2.2.1 Ressonância Nuclear Magnética

Não foi evidenciada nenhuma diferença estatisticamente significativa, no nível de $p<0,05$ corrigido para comparações múltiplas, como pode ser verificado na figura da próxima página.

Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z)	p_{uncorr}			
0.109	11	0.645	0.630	96	0.145	0.522	0.919	4.17	3.88	0.000	42	-46	-28
		0.781	0.630	69	0.213	0.796	0.919	3.88	3.64	0.000	60	-18	-2
		0.771	0.630	71	0.206	0.952	0.919	3.62	3.42	0.000	-32	6	-24
						0.994	0.919	3.39	3.22	0.001	-26	-4	-20
		0.983	0.912	15	0.571	0.970	0.919	3.56	3.36	0.000	-54	-52	-22
		0.959	0.912	26	0.446	0.978	0.919	3.52	3.33	0.000	36	-56	-16
		0.986	0.912	13	0.601	0.986	0.919	3.47	3.29	0.000	62	-20	-14
		0.806	0.630	64	0.229	0.986	0.919	3.47	3.29	0.000	28	-2	-22
		0.997	0.912	3	0.826	0.995	0.919	3.37	3.20	0.001	56	-66	8
		0.995	0.912	6	0.738	0.996	0.919	3.36	3.20	0.001	62	-66	-18
		0.999	0.912	1	0.912	0.999	0.997	3.25	3.10	0.001	38	24	-16
		0.999	0.912	1	0.912	0.999	0.997	3.24	3.09	0.001	72	-36	-6

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: $T = 3.24$, $p = 0.001$ (0.999)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (0.999)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 47.587$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 7.14$
FWEp: 5.089, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 57.0]
FWHM = 15.2 16.0 15.0 mm mm mm; 7.6 8.0 7.5 (voxels)
Volume: 2019224 = 252403 voxels = 487.5 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 456.51 voxels)

Figura 12. Mapa da comparação DA x CCL na RM, controlado por volume craniano da amostra. Sem achados estatisticamente significativos, no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas.

Figura 13. Reconstrução em “3D” da comparação DA x CCL na RM, controlado por volume craniano da amostra. Sem achados estatisticamente significativos, no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas.

8.2.2.1.1 Ressonância Nuclear Magnética com Área de Interesse

Ao se perceber no Mapa geral uma tendência para o sistema límbico e por se tratar de um área a priori resolvemos fazer pesquisa para volumes pequenos focado nas amídalas, hipocampos e giros parahipocampais bilateral. Mesmo assim não foi encontrada nenhuma área com diferença estatisticamente significativa ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$), porém uma tendência por essas áreas como evidencia a figura da próxima página.

8.2.2.2 PET – CT com ^{18}F FDG

No DA foram observados hipometabolismos estatisticamente significativos, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a esquerda (0, -42, 38; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$), no Precuneus Esquerdo (0, -54, 32; $p\text{-FWEcorr} = 0,002$), Precuneus Direito (8, -70, 34; $p\text{-FWEcorr} = 0,003$) e na parte inferior do Lobo Parietal Esquerdo (Área de Brodmann 40) (-40, -50, 46; $p\text{-FWEcorr} = 0,019$).

Figura 15. Mapa da comparação DA x CCL com hipometabolismos, na DA em relação ao CCL, estatisticamente significativos com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a esquerda (0, -42, 38; p -FWEcorr $\leq 0,001$), no Precuneus Esquerdo (0, -54, 32; p -FWEcorr=0,002), Precuneus Direito (8, -70, 34; p -FWEcorr=0,003) e na parte inferior do Lobo Parietal Esquerdo (Área de Brodmann 40) (-40, -50, 46; p -FWEcorr=0,019).

Figura 16. Reconstrução “3D”, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x CCL com hipometabolismos, na DA em relação ao CCL, no Giro do Cíngulo a esquerda (0, -42, 38; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$), no Precuneus Esquerdo (0, -54, 32; $p\text{-FWEcorr} = 0,002$), Precuneus Direito (8, -70, 34; $p\text{-FWEcorr} = 0,003$) e na parte inferior do Lobo Parietal Esquerdo (Área de Brodmann 40) (-40, -50, 46; $p\text{-FWEcorr} = 0,019$).

Figura 17. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x CCL com hipometabolismos, na DA em relação ao CCL, no Giro do Cíngulo a esquerda (0, -42, 38; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$), no Precuneus Esquerdo (0, -54, 32; $p\text{-FWEcorr} = 0,002$), Precuneus Direito (8, -70, 34; $p\text{-FWEcorr} = 0,003$) e na parte inferior do Lobo Parietal Esquerdo (Área de Brodmann 40) (-40, -50, 46; $p\text{-FWEcorr} = 0,019$).

8.2.3 Comparação entre Demência na Doença de Alzheimer Leve (DDA) e o grupo controle (GC)

Ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas, foi feita a comparação voxel-a-voxel entre o DDA (n=30) e o grupo controle (GC, n=30), utilizando escolaridade como covariável por haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p \leq 0,001$). Na RM optamos também em deixar os mapas sem controle de escolaridade para evidenciar o efeito dessa variável no exame de imagem e para justificar porque realizamos pesquisas adicionais, com filtro de 4mm e com avaliação de áreas a priori.

8.2.3.1 Ressonância Nuclear Magnética

8.2.3.1.1 Sem controle de escolaridade

8.2.3.1.1.1 Filtro 8 mm

Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Esquerda (-32, 6, -24; $p\text{-FWEcorr}=0,011$ e -28, -4, -22; $p\text{-FWEcorr}=0,013$), na Amígdala Direita (28, -4, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,011$) e no giro temporal médio direito, área de Brodmann 21 (62, -22, -14; $p\text{-FWEcorr}=0,025$).

Figura 18. Mapa da comparação DA x Controle na RM, filtro 8mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade. Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Esquerda (-32, 6, -24; $p_{\text{FWEcorr}}=0,011$ e -28, -4, -22; $p_{\text{FWEcorr}}=0,013$), na Amígdala Direita (28, -4, -20; $p_{\text{FWEcorr}}=0,011$) e no giro temporal médio direito, área de Brodmann 21 (62, -22, -14; $p_{\text{FWEcorr}}=0,025$).

Figura 19. Reconstrução “3D”, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x Controle na RM, filtro 8mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade. Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com na Amígdala Esquerda (-32, 6, -24; $p\text{-FWEcorr}=0,011$ e -28, -4, -22; $p\text{-FWEcorr}=0,013$), na Amígdala Direita (28, -4, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,011$) e no giro temporal médio direito, área de Brodmann 21 (62, -22, -14; $p\text{-FWEcorr}=0,025$).

Figura 20. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x Controle na RM, filtro 8mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade. Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com na Amígdala Esquerda (-32, 6, -24; $p\text{-FWEcorr}=0,011$ e -28, -4, -22; $p\text{-FWEcorr}=0,013$), na Amígdala Direita (28, -4, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,011$) e no giro temporal médio direito, área de Brodmann 21 (62, -22, -14; $p\text{-FWEcorr}=0,025$).

8.2.3.1.1.2 Filtro 4mm

Para prova confirmatória dos achados anteriores em áreas pequenas refizemos a processamento com filtro de 4mm.

Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro Temporal Médio Direito (Área de Brodmann 21) (62, -20, -14; $p\text{-FWEcorr}=0,003$), no Hipocampo Esquerdo (-34, -12, -20, $p\text{-FWEcorr}=0,005$), no Giro temporal superior Esquerdo (Área de Brodmann 38) (-36, 4, -26, $p\text{-FWEcorr}=0,009$), Amígdala Esquerda (-26, -6, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,014$) , na Amígdala Direita (28, -6, -18; $\text{FWEcorr}=0,008$ e 28, -4, -26, $p\text{-FWEcorr}=0,011$) e no giro temporal superior direito, área de Brodmann 38 (28, 6, -28; $\text{FWEcorr}=0,049$).

Figura 21. Mapa da comparação DA x Controle na RM, filtro 4mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade. Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro Temporal Médio Direito (Área de Brodmann 21) (62, -20, -14; $p\text{-FWEcorr}=0,003$), no Hipocampo Esquerdo (-34, -12, -20, $p\text{-FWEcorr}=0,005$), no Giro temporal superior Esquerdo (Área de Brodmann 38) (-36, 4, -26, $p\text{-FWEcorr}=0,009$), Amígdala Esquerda (-26, -6, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,014$), na Amígdala Direita (28, -6, -18; $p\text{-FWEcorr}=0,008$ e 28, -4, -26, $p\text{-FWEcorr}=0,011$) e no giro temporal superior direito, área de Brodmann 38 (28, 6, -28; $p\text{-FWEcorr}=0,049$).

Figura 22. Reconstrução “3D” da comparação DA x Controle na RM, filtro 4mm, ajustado pelo volume craniano médio, mas sem controle pela escolaridade. Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro Temporal Médio Direito (Área de Brodmann 21) (62, -20, -14; $p\text{-FWEcorr}=0,003$), no Hipocampo Esquerdo (-34, -12, -20, $p\text{-FWEcorr}=0,005$), no Giro temporal superior Esquerdo (Área de Brodmann 38) (-36, 4, -26, $p\text{-FWEcorr}=0,009$), Amígdala Esquerda (-26, -6, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,014$), na Amígdala Direita (28, -6, -18; $p\text{-FWEcorr}=0,008$ e 28, -4, -26, $p\text{-FWEcorr}=0,011$) e no giro temporal superior direito, área de Brodmann 38 (28, 6, -28; $p\text{-FWEcorr}=0,049$).

8.2.3.1.2 Com controle de escolaridade

8.2.3.1.2.1.1 Filtro 8mm

Após o controle pela escolaridade os achados da RM perderam significância estatística apesar das áreas permanecerem as mesmas no mapa. Portanto não foi evidenciada nenhuma área com diferença estatisticamente significativa no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas, como pode ser verificado nas figuras das próximas páginas, figuras 23 e 24.

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z)	p_{uncorr}			
0.084	12	0.010	0.015	584	0.001	0.150	0.206	4.74	4.32	0.000	62	-22	-14
						0.366	0.208	4.38	4.04	0.000	58	-10	-24
						0.761	0.346	3.95	3.69	0.000	66	-36	-14
		0.031	0.025	437	0.004	0.197	0.206	4.63	4.24	0.000	-28	-4	-20
						0.217	0.206	4.60	4.21	0.000	-32	4	-24
		0.293	0.110	184	0.046	0.258	0.206	4.53	4.16	0.000	50	-46	34
		0.065	0.035	349	0.009	0.299	0.206	4.46	4.11	0.000	28	-4	-18
		0.424	0.125	144	0.073	0.394	0.208	4.34	4.01	0.000	-4	-80	26
						0.978	0.667	3.55	3.36	0.000	-10	-66	22
		0.147	0.063	258	0.021	0.443	0.213	4.29	3.97	0.000	60	-56	-18
						0.682	0.333	4.03	3.76	0.000	64	-66	-16
						0.884	0.447	3.79	3.56	0.000	54	-68	-6
		0.870	0.404	51	0.270	0.610	0.304	4.11	3.82	0.000	54	-80	6
		0.366	0.120	160	0.060	0.721	0.337	3.99	3.73	0.000	40	-76	34
						0.840	0.409	3.85	3.61	0.000	36	-82	38
						0.980	0.667	3.54	3.35	0.000	48	-70	28
		0.984	0.728	16	0.546	0.995	0.796	3.40	3.23	0.001	52	-70	12
		0.995	0.847	7	0.705	0.996	0.796	3.39	3.22	0.001	-68	-14	-14
		0.999	0.860	2	0.860	0.998	0.872	3.33	3.16	0.001	-38	20	-36
		0.999	0.860	2	0.860	0.999	0.923	3.28	3.12	0.001	14	-112	8

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: $T = 3.24$, $p = 0.001$ (0.999)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (0.999)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 45.162$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 7.58$
FWEp: 5.120, FDRp: Inf, FWEc: 437, FDRc: 349

Degrees of freedom = [1.0, 56.0]
FWHM = 15.0 15.7 14.7 mm mm mm; 7.5 7.8 7.4 (voxels)
Volume: 2060040 = 257505 voxels = 525.2 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 434.25 voxels)

Figura 23. Mapa da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade. Nenhuma área com diferença estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p_{FWEcorr} \leq 0,05$).

Figura 24. Reconstrução “3D” da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade. Nenhuma área com diferença estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

8.2.3.1.2.1.2 Filtro 8 mm e Áreas a priori – Sistema Límbico

Realizamos uma pesquisa de áreas a priori da RM, no Sistema Límbico.

Na DA em relação ao controle foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Esquerda (-28, -4, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,006$), na Amígdala Direita (28, -4, -18; $p\text{-FWEcorr}=0,009$). Nas figuras 25, 26 e 27 das próximas páginas podemos verificar esses achados.

Statistics: search volume: image mask: ./Amy_Hip_Parah_LR.img, 1

set-level		cluster-level				peak-level				mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z)	p _{uncorr}		
0.026	2	0.008	1.000	221	0.031	0.006	0.143	4.63	4.24	0.000	-28	-4 -20
		0.004	0.027	290	0.015	0.009	0.143	4.46	4.11	0.000	28	-4 -18

table shows 16 local maxima more than 4.0mm apart

Height threshold: T = 3.24, p = 0.001 (0.220)
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.220)
Expected voxels per cluster, <k> = 45.162
Expected number of clusters, <c> = 0.25
FWEp: 3.869, FDRp: Inf, FWEc: 233, FDRc: 233

Degrees of freedom = [1.0, 56.0]
FWHM = 15.0 15.7 14.7 mm mm mm; 7.5 7.8 7.4 (voxels)
Volume: 35248 = 4406 voxels = 5.8 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 434.25 voxels)

Figura 25. Mapa da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade. Na DA em relação ao controle foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Esquerda (-28, -4, -20; p-FWEcorr=0,006), na Amígdala Direita (28, -4, -18; p-FWEcorr=0,009).

Figura 26. Reconstrução em “3D”, com máscara para sistema límbico mostrando apenas áreas estatisticamente significantes, da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade. Na DA em relação ao controle foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Esquerda (-28, -4, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,006$), na Amígdala Direita (28, -4, -18; $p\text{-FWEcorr}=0,009$).

Figura 27. Visualização em cortes radiológicos, com máscara para sistema límbico mostrando apenas áreas estatisticamente significantes, da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade. Na DA em relação ao controle foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Esquerda (-28, -4, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,006$), na Amígdala Direita (28, -4, -18; $p\text{-FWEcorr}=0,009$).

8.2.3.1.2.2.1 Filtro de 4mm

Para prova confirmatória dos achados anteriores em áreas pequenas refizemos a processamento com filtro de 4mm, mas não foi evidenciada nenhuma diferença estatisticamente significativa, como visto na figura 28 na próxima página.

Figura 28. Mapa da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade. Nenhuma área com diferença estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

Figura 29. Reconstrução “3D” da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade. Nenhuma área com diferença estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

8.2.3.1.2.2.2 Filtro 4mm e Áreas a priori – Sistema Límbico

Para prova confirmatória dos achados anteriores em áreas pequenas refizemos a processamento com filtro de 4mm e com pesquisa de áreas de interesse focadas no sistema límbico.

Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Direita (28, -6, -16; $p\text{-FWEcorr}=0,004$), Amígdala Esquerda (-26, -6, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,004$) e no Hipocampo Esquerdo (-34, -12, -20, $p\text{-FWEcorr}=0,006$). Nas figuras 30, 31 e 32 das próximas páginas podemos verificar esses achados.

Figura 30. Mapa da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade. Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Direita (28, -6, -16; $p\text{-FWEcorr}=0,004$), Amígdala Esquerda (-26, -6, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,004$) e no Hipocampo Esquerdo (-34, -12, -20, $p\text{-FWEcorr}=0,006$).

Figura 31. Reconstrução em “3D”, com mascara para sistema límbico mostrando apenas áreas estatisticamente significantes, da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade. Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Direita (28, -6, -16; $p\text{-FWEcorr}=0,004$), Amígdala Esquerda (-26, -6, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,004$) e no Hipocampo Esquerdo (-34, -12, -20, $p\text{-FWEcorr}=0,006$).

Figura 32. Visualização em cortes radiológicos, com mascara para sistema límbico mostrando apenas áreas estatisticamente significantes, da comparação DA x Controle na RM, com filtro de 4mm, pesquisa de áreas a priori no sistema límbico, com ajuste pelo volume craniano da amostra, controle pela escolaridade. Na DA foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Direita (28, -6, -16; $p\text{-FWEcorr}=0,004$), Amígdala Esquerda (-26, -6, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,004$) e no Hipocampo Esquerdo (-34, -12, -20, $p\text{-FWEcorr}=0,006$).

8.2.3.2 PET – CT com ^{18}F FDG

No DA em relação ao grupo controle (GC) foram observadas áreas de hipometabolismos estatisticamente significativas, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a esquerda (0, -42, 36; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$), no Precuneus Direito (2, -52, 34; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$ e 4, -70, 38; $p\text{-FWEcorr} = 0,001$), e no Giro Temporal Medial Direito (Área de Brodmann 21) (68, -16, -14; $p\text{-FWEcorr} = 0,003$). Nas figuras 33, 34 e 35 das próximas páginas podemos verificar esses achados.

Figura 33. Mapa da comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial. No DA em relação ao grupo controle (GC) foram observadas áreas de hipometabolismos estatisticamente significativas, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a esquerda (0, -42, 36; $p_{\text{FWecorr}} \leq 0,001$), no Precuneus Direito (2, -52, 34; $p_{\text{FWecorr}} \leq 0,001$ e 4, -70, 38; $p_{\text{FWecorr}} = 0,001$), e no Giro Temporal Medial Direito (Área de Brodmann 21) (68, -16, -14; $p_{\text{FWecorr}} = 0,003$).

Figura 34. Reconstrução “3D”, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial. No DA em relação ao grupo controle (GC) foram observadas áreas de hipometabolismos estatisticamente significativas, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a esquerda (0, -42, 36; $pFWecorr \leq 0,001$), no Precuneus Direito (2, -52, 34; $pFWecorr \leq 0,001$ e 4, -70, 38; $pFWecorr = 0,001$), e no Giro Temporal Medial Direito (Área de Brodmann 21) (68, -16, -14; $pFWecorr = 0,003$).

Figura 35. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial. No DA em relação ao grupo controle (GC) foram observadas áreas de hipometabolismos estatisticamente significativas, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a esquerda (0, -42, 36; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$), no Precuneus Direito (2, -52, 34; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$ e 4, -70, 38; $p\text{-FWEcorr} = 0,001$), e no Giro Temporal Medial Direito (Área de Brodmann 21) (68, -16, -14; $p\text{-FWEcorr} = 0,003$).

8.2.4 Correlações do IQCODE com a Neuroimagem

8.2.4.1 Grupo Controle (GC)

8.2.4.2 Ressonância Nuclear Magnética

Figura 36. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo Controle na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: $T = 3.42$, $p = 0.001$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 38.745$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 8.81$
FWEp: 5.927, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 27.0]
FWHM = 15.0 15.6 14.7 mm mm mm; 7.5 7.8 7.3 {voxels}
Volume: 2102784 = 262848 voxels = 542.0 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 431.26 voxels)

Figura 37. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo Controle na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0.05$).

8.2.4.1.2 PET – CT com ^{18}F FDG

Figura 38. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo Controle no PET - CT, com correção por volume parcial. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	$(Z_{\#})$	p_{uncorr}			
0.999	5	0.997	0.714	9	0.383	0.925	0.784	4.29	3.73	0.000	-30	-26	70
		0.993	0.714	11	0.333	0.997	0.784	3.89	3.45	0.000	4	-62	18
		1.000	0.714	4	0.571	1.000	0.784	3.65	3.27	0.001	8	-58	10
		1.000	0.714	5	0.522	1.000	0.784	3.64	3.26	0.001	-26	-96	6
		1.000	0.801	1	0.801	1.000	0.784	3.54	3.19	0.001	-8	-84	-16

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: $T = 3.41$, $p = 0.001$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 12.705$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 14.87$
FWEp: 6.082, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 28.0]
FWHM = 10.0 10.7 10.5 mm mm mm; 5.0 5.3 5.2 (voxels)
Volume: 1142960 = 142870 voxels = 815.4 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 139.97 voxels)

Figura 39. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo Controle no PET - CT, com correção por volume parcial. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0.05$).

8.2.4.2 CCL

8.2.4.2.1 Ressonância Nuclear Magnética

Figura 40. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no grupo CCL na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0.05$).

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z)	p _{uncorr}			
0.073	13	0.669	0.878	88	0.135	0.554	0.590	4.60	3.92	0.000	-8	-98	18
		0.010	0.016	541	0.001	0.612	0.590	4.53	3.87	0.000	10	-88	-38
						0.679	0.590	4.44	3.81	0.000	6	-84	-48
		0.993	0.879	11	0.606	0.795	0.658	4.28	3.71	0.000	30	10	42
		0.989	0.879	14	0.556	0.949	0.865	3.96	3.49	0.000	26	-92	18
		0.977	0.879	21	0.463	0.977	0.865	3.84	3.40	0.000	26	-64	50
		0.874	0.879	50	0.253	0.983	0.865	3.80	3.37	0.000	-6	-82	-58
						0.998	0.951	3.56	3.20	0.001	-16	-78	-66
		0.954	0.879	30	0.376	0.986	0.865	3.77	3.35	0.000	40	-54	48
		0.957	0.879	29	0.385	0.989	0.865	3.75	3.33	0.000	-54	-4	24
		0.997	0.879	6	0.716	0.990	0.865	3.74	3.33	0.000	44	34	26
		0.998	0.879	5	0.744	0.997	0.951	3.61	3.23	0.001	-50	12	14
		0.996	0.879	8	0.667	0.999	0.951	3.52	3.17	0.001	30	-102	14
		0.999	0.904	1	0.904	0.999	0.951	3.47	3.13	0.001	-38	-74	-18
		0.999	0.904	1	0.904	1.000	0.951	3.45	3.11	0.001	-38	-76	-28

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar.

Height threshold: T = 3.42, p = 0.001 (1.000)
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000)
Expected voxels per cluster, <k> = 41.292
Expected number of clusters, <c> = 8.18
FWEp: 5.890, FDRp: Inf, FWEc: 541, FDRc: 541

Degrees of freedom = [1.0, 27.0]
FWHM = 15.3 16.0 15.0 mm mm mm; 7.7 8.0 7.5 (voxels)
Volume: 2047176 = 255897 voxels = 492.1 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 459.61 voxels)

Figura 41. Mapa da correlação linear indireta do IQCODE no grupo CCL na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas (p-FWEcorr≤0,05).

8.2.4.2.2 PET – CT com ^{18}F FDG

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	<i>(Z)</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}			
0.997	5	0.961	0.617	17	0.247	0.713	0.524	4.57	3.92	0.000	-30	10	56
		0.086	0.035	114	0.007	0.898	0.524	4.29	3.73	0.000	16	-56	-38
						1.000	0.909	3.51	3.17	0.001	8	-66	-42
		1.000	0.809	4	0.587	1.000	0.909	3.66	3.28	0.001	30	-46	54
		1.000	0.809	1	0.809	1.000	0.909	3.46	3.13	0.001	42	-2	18
		1.000	0.809	2	0.715	1.000	0.909	3.46	3.13	0.001	-12	-26	56

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.41, p = 0.001 (1.000)
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000)
Expected voxels per cluster, <k> = 13.654
Expected number of clusters, <c> = 13.09
FWEp: 6.011, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: 114

Degrees of freedom = [1.0, 28.0]
FWHM = 10.4 10.9 10.5 mm mm mm; 5.2 5.5 5.3 {voxels}
Volume: 1028424 = 128553 voxels = 659.1 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 150.43 voxels)

Figura 42. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo CCL no PET - CT, com correção por volume parcial. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	$(Z_{\#})$	p_{uncorr}			
0.997	5	1.000	0.809	2	0.715	0.999	0.952	3.75	3.35	0.000	-56	22	14
		1.000	0.809	1	0.809	1.000	0.952	3.58	3.22	0.001	-44	-32	20
		1.000	0.809	1	0.809	1.000	0.952	3.54	3.19	0.001	-40	-40	44
		1.000	0.809	1	0.809	1.000	0.952	3.49	3.15	0.001	-20	-36	-16
		1.000	0.809	1	0.809	1.000	0.952	3.43	3.11	0.001	-42	-50	44

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 3.41$, $p = 0.001$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 13.654$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 13.09$
FWEp: 6.011, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 28.0]
FWHM = 10.4 10.9 10.5 mm mm mm; 5.2 5.5 5.3 (voxels)
Volume: 1028424 = 128553 voxels = 659.1 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 150.43 voxels)

Figura 43. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo CCL no PET - CT, com correção por volume parcial. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0.05$).

8.2.4.3 DDA

8.2.4.3.1 Ressonância Nuclear Magnética

Figura 44. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo DA na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0.05$).

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_{E})	p_{uncorr}			
0.853	6	0.717	0.443	80	0.148	0.453	0.424	4.77	4.02	0.000	6	-56	44
		0.610	0.443	99	0.110	0.828	0.430	4.25	3.68	0.000	6	-10	66
		0.999	0.902	4	0.771	0.912	0.430	4.09	3.57	0.000	-26	-88	48
		0.914	0.576	42	0.288	0.914	0.430	4.08	3.57	0.000	-50	34	-2
		0.999	0.902	4	0.771	0.999	0.894	3.55	3.19	0.001	6	-18	50
		1.000	0.902	1	0.902	1.000	0.894	3.48	3.14	0.001	60	-72	40

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 3.42$, $p = 0.001$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 40.197$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 8.54$
FWEp: 5.912, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 27.0]
FWHM = 15.1 15.8 14.9 mm mm mm; 7.6 7.9 7.5 [voxels]
Volume: 2102976 = 262872 voxels = 522.0 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 447.41 voxels)

Figura 45. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo DA na RM, ajustado pelo volume craniano da amostra. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0.05$).

8.2.4.3.2 PET – CT com ^{18}F FDG

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	<i>(Z)</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}			
0.306	12	0.793	0.629	34	0.157	0.514	0.993	4.69	3.99	0.000	58	-12	-12
		0.648	0.625	46	0.104	0.952	0.993	4.01	3.54	0.000	-42	10	16
						1.000	0.993	3.45	3.12	0.001	-34	8	18
		0.132	0.169	119	0.014	0.953	0.993	4.01	3.53	0.000	-32	-20	10
		0.999	0.825	2	0.756	0.981	0.993	3.88	3.44	0.000	-46	46	-2
		0.950	0.825	18	0.298	0.995	0.993	3.74	3.34	0.000	28	-30	56
		0.988	0.825	10	0.441	0.996	0.993	3.72	3.33	0.000	48	-2	34
		0.998	0.825	4	0.641	0.998	0.993	3.64	3.27	0.001	-8	0	72
		0.997	0.825	5	0.597	0.999	0.993	3.62	3.25	0.001	16	-82	14
		0.998	0.825	4	0.641	0.999	0.993	3.57	3.21	0.001	26	-20	54
		0.999	0.825	2	0.756	1.000	0.993	3.49	3.15	0.001	-10	-16	56
		0.998	0.825	4	0.641	1.000	0.993	3.47	3.14	0.001	-34	-6	16
		1.000	0.838	1	0.838	1.000	0.993	3.41	3.09	0.001	-50	-10	20

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.41, p = 0.001 (1.000)
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000)
Expected voxels per cluster, <k> = 17.973
Expected number of clusters, <c> = 10.02
FWEp: 5.874, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 28.0]
FWHM = 11.4 11.9 11.7 mm mm mm; 5.7 5.9 5.9 {voxels}
Volume: 952592 = 119074 voxels = 447.2 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 198.00 voxels)

Figura 46. Mapa da correlação linear direta do IQCODE no Grupo DA no PET - CT, com correção por volume parcial. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$(Z_{\#})$	p_{uncorr}			

no suprathreshold clusters

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 3.41$, $p = 0.001$ (1.000)	Degrees of freedom = [1.0, 28.0]
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)	FWHM = 11.4 11.9 11.7 mm mm mm; 5.7 5.9 5.9 (voxels)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 17.973$	Volume: 952592 = 119074 voxels = 447.2 resels
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 10.02$	Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 198.00 voxels)
FWEp: 5.874, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf	

Figura 47. Mapa da correlação linear inversa do IQCODE no Grupo DA no PET - CT, com correção por volume parcial. Sem correlação estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0.05$).

8.2.4.4. Correlação do IQCODE com DA e GC juntos no PET – CT com ¹⁸FDG

Nessa avaliação os pacientes do grupo DA e do grupo controle (GC) foram colocados como um grupo único, e não como dois grupos separados. Foi realizada uma regressão linear inversa do IQCODE como esse grupo DA + GC para verificar se o IQCODE conseguiria dividir esses grupos. O IQCODE separou de maneira estatisticamente significativa o grupo DA do grupo controle evidenciando as seguintes áreas: Precuneus Direito (8, -54, 38; p-FWEcorr=0,001), Giro do Cíngulo Direito (4, -32, 44; p-FWEcorr=0,004); Precuneus Esquerdo (-6, -52, 38; p-FWEcorr=0,013); Lobo Parietal Inferior Esquerdo (-38, -48, 46; p-FWEcorr=0,049). Nas figuras 48, 49 e 50 pode-se verificar esses achados.

Figura 48. Mapa do IQCODE separando o grupo DA do grupo controle no PET e controlado pela escolaridade e corrigido pelo volume parcial. O IQCODE separou de maneira estatisticamente significativa o grupo DA do grupo controle evidenciando as seguintes áreas: Precuneus Direito (8, -54, 38; p-FWEcorr=0,001), Giro do Cíngulo Direito (4, -32, 44; p-FWEcorr=0,004); Precuneus Esquerdo (-6, -52, 38; p-FWEcorr=0,013); Lobo Parietal Inferior Esquerdo (-38, -48, 46; p-FWEcorr=0,049).

Figura 49. Reconstrução “3D”, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), do IQCODE separando o grupo DA do grupo controle no PET e controlado pela escolaridade e corrigido pelo volume parcial. O IQCODE separou de maneira estatisticamente significativa o grupo DA do grupo controle evidenciando as seguintes áreas: Precuneus Direito (8, -54, 38; $p\text{-FWEcorr}=0,001$), Giro do Cíngulo Direito (4, -32, 44; $p\text{-FWEcorr}=0,004$); Precuneus Esquerdo (-6, -52, 38; $p\text{-FWEcorr}=0,013$); Lobo Parietal Inferior Esquerdo (-38, -48, 46; $p\text{-FWEcorr}=0,049$).

Figura 50. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), do IQCODE separando o grupo DA do grupo controle no PET e controlado pela escolaridade e corrigido pelo volume parcial. O IQCODE separou de maneira estatisticamente significativa o grupo DA do grupo controle evidenciando as seguintes áreas: Precuneus Direito (8, -54, 38; $p\text{-FWEcorr}=0,001$), Giro do Cíngulo Direito (4, -32, 44; $p\text{-FWEcorr}=0,004$); Precuneus Esquerdo (-6, -52, 38; $p\text{-FWEcorr}=0,013$); Lobo Parietal Inferior Esquerdo (-38, -48, 46; $p\text{-FWEcorr}=0,049$).

8.2.4.5 Correlação do IQCODE na comparação DDA x GC

8.2.4.5.1 Ressonância Nuclear Magnética

Figura 51. Mapa da correlação direta do IQCODE comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade. Nenhuma área com diferença estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas (p-FWEcorr≤0,05).

Figura 52. Mapa da correlação inversa do IQCODE comparação DA x Controle na RM, com filtro de 8mm, ajustado pelo volume craniano da amostra, controlado pela escolaridade. Nenhuma área com diferença estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

8.2.4.5.2 PET – CT com ^{18}F FDG

Figura 53. Mapa da correlação direta do IQCODE na comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial. Com hipometabolismo, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro Fusiforme Direito (28, -66, -8; $p_{\text{FWEcorr}} = 0,046$).

Figura 54. Reconstrução “3D” da correlação direta do IQCODE na comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial. Com hipometabolismo, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro Fusiforme Direito (28, -66, -8; $p\text{-FWEcorr}=0,046$).

Figura 55. Visualização em cortes radiológicos, somente das áreas estatisticamente significativas ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), da correlação direta do IQCODE na comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial. Com hipometabolismo, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro Fusiforme Direito (28, -66, -8; $p\text{-FWEcorr} = 0,046$).

Figura 56. Mapa da correlação indireta do IQCODE na comparação DA x Controle no PET – CT, com controle pela escolaridade e volume parcial. Nenhuma área com diferença estatisticamente significativa corrigida para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$).

9. Discussão

9.1. Dados Clínicos

Com base nos resultados clínicos percebe-se que conseguimos uma amostra com grupos muito semelhantes, com um n total de 90 indivíduos, temos o GC=30, CCL=30 e DA=30. Não existem diferenças estatísticas, entre os grupos, de gênero ($p=0,130$) nem de idade (CCL x Controle $p=0,375$; DA x CCL $p=0,653$; DA x Controle $p=0,073$), mas a maioria dos indivíduos são mulheres (70%).

Não foi possível o pareamento dos grupos por escolaridade pois os controles tem uma escolaridade significativamente maior que os demais grupos (Médias: Controles=12,83; CCL=8,57; DA=7,10; $p \leq 0,001$). Essa diferença pode influenciar os resultados, sendo necessário o controle dos demais dados clínicos e dos exames de neuroimagem por essa variável. Por outro lado, essa diferença torna essa amostra muito interessante para estudarmos as possíveis diferenças devidas a escolaridade, análise impossível em trabalhos realizados em países desenvolvidos, nos quais a escolaridade tem uma distribuição mais homogênea na população.

Ainda sobre os dados clínicos tanto o IQCODE como o MEEM separam de maneira estatisticamente significativa os grupos entre si, o que fundamenta nosso uso destes instrumentos de rastreio na prática clínica,

lembrando que nenhum dos dois foram usados para diagnóstico nesse trabalho (Perroco et al., 2009).

9.2. Comparação dos Exames de Neuroimagem entre os grupos

Com relação à comparação dos exames de neuroimagem entre os grupos, para auxiliar no diagnóstico de CCL e/ou DA os resultados na amostra foram compatíveis com os encontrados na literatura. Na RM, os achados positivos foram na comparação DA x Controle, isso é acompanhando a piora clínica da DA, como sugerido em vários trabalhos que tem como modelo hipotético a evolução da doença em relação aos biomarcadores (Jack et al., 2010, Trojanowski et al., 2010, Aisen et al., 2010), enquanto o PET evidenciou alterações mais precoces. Nessa amostra esses achados se tornaram mais evidentes quando corrigimos os dados pela escolaridade, minimizando, deste modo, a maior escolaridade dos controle. Na figura abaixo extraída do trabalho de Jack, 2010 (Jack et al., 2010) pode-se melhor compreender essa relação imagem versus piora clínica de maneira visual.

Ref. (Jack et al., 2010)

Figura 57. βA é identificada com pesquisa de βA no Líquor ou PET com marcador de beta-amilóide. Disfunções e injúrias mediadas por Tau são identificadas por pesquisa de Tau no Líquor ou PET – CT com 18FDG. A Estrutura Cerebral (*Brain structure*) é avaliada com o uso de RM estrutural. $A\beta$ = proteína Beta-amilóide. MCI = CCL = Comprometimento Cognitivo Leve.

9.2.1. Ressonância Nuclear Magnética (RM)

A comparação DA x Controle na RM, sem controle pela escolaridade, evidenciou redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta na DA em relação aos Controles em Amígdala Esquerda (-32, 6, -24; p-FWEcorr=0,011 e -28, -4, -22; p-FWEcorr=0,013), na Amígdala Direita (28, -4, -20; p-FWEcorr=0,011) e no giro temporal médio direito, área de Brodmann 21 (62, -22, -14; p-FWEcorr=0,025), achados confirmados com filtro de 4mm. Essas alterações já eram esperadas como áreas a priori e compatível com dados da literatura (Du *et al.*, 2001; Bottino *et al.*, 2002; Busatto *et al.*, 2003; Ries *et al.*, 2008; Schuff *et al.*, 2007).

O grupo DA, nessa amostra, é somente de DA Leve, o que pode explicar o fato das alterações estarem limitadas aos Lobos Temporais. Por exemplo, Zakzanis et al. (2003) (Zakzanis et al., 2003), em metanálise de estudos de volumetria em DA, encontraram que duração de doença menor de 4 anos estava associada principalmente a atrofia em lobo temporal medial, enquanto duração maior de 4 anos estava associada a outras estruturas como núcleo caudado, regiões parieto-occipitais e lobos frontal e parietal (Zakzanis et al., 2003).

Quando a variável escolaridade é usada, os achados da RM, de maneira geral, perdem significância estatística. A escolaridade significativamente maior do GC pode fazer com que o sistema límbico deste grupo seja menos atrofiado do que o esperado caso a escolaridade fosse menor. Nobel et al, 2012 (Noble et al., 2012a), em um trabalho que avalia o volume do hipocampo relacionado a escolaridade durante a vida, evidenciam que o volume do hipocampo tende a diminuir acentuadamente com a idade entre os indivíduos menos escolarizados (≤ 14 anos), enquanto reduções relacionadas à idade no volume do hipocampo foram menos pronunciadas entre os indivíduos com mais anos de estudo (mais de 14 anos) ($p < 0.0001$) (Noble et al., 2012a). Em outro estudo de Nobel et al, 2012, com um grupo de 60 crianças e adolescentes com níveis socioeconômicos diversos, verificou-se que o nível de educação dos pais é fator preditivo dos volumes amígdalas das crianças, mas não do volume do hipocampo (Noble et al., 2012b).

Neste contexto, no mapa geral de DA x Controle, utilizando a escolaridade como uma covariável, não observamos mais áreas de atrofia significantes. Somente quando foi feita uma máscara para áreas a priori no

sistema límbico, na RM, ou utilizamos filtro de 4mm (Uchida et al., 2008). Logo, com controle de escolaridade, filtro de 8 mm e realizando uma pesquisa de áreas a priori da RM, no Sistema Límbico, foi observada redução estatisticamente significativa no volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Esquerda (-28, -4, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,006$), na Amígdala Direita (28, -4, -18; $p\text{-FWEcorr}=0,009$). E com filtro 4 mm e áreas a priori, para prova confirmatória desses achados,(Uchida et al., 2008) foi observada redução estatisticamente significativa no volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas na Amígdala Direita (28, -6, -16; $p\text{-FWEcorr}=0,004$), Amígdala Esquerda (-26, -6, -20; $p\text{-FWEcorr}=0,004$) e no Hipocampo Esquerdo (-34, -12, -20, $p\text{-FWEcorr}=0,006$). Essas áreas são compatíveis com os dados de literatura para pacientes com DA Leve (Zakzanis et al., 2003). Utilizando a técnica de VBM (voxel-based morphometry), alguns estudos demonstraram que a perda de massa cinzenta englobava inicialmente a amígdala (Wolf et al., 2003), hipocampo anterior e córtex entorrinal, para depois se espalhar para todo o hipocampo e lobo parietal e, eventualmente para o lobo temporo-parietal e até regiões do lobo frontal na conversão de CCL para DA (Schuff and Zhu, 2007). Comparando o volume cerebral de indivíduos com CCL, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no volume do lobo temporal medial, com volume hipocampal menor em indivíduos com CCL em relação a indivíduos controle, e menor em indivíduos com DA em relação aos com CCL. Portanto, a progressão para DA estaria relacionada ao grau de diminuição do volume do

hipocampo (Ries et al., 2008), e diminuição maior em toda região hipocampal, giro temporal inferior e médio, córtex cingulado posterior e precuneus (Bell-McGinty et al., 2005, Parente et al., 2008).

Em resumo, os achados da RM deste trabalho espelham os dados encontrados na literatura para DA em fase muito inicial.

9.2.2.PET – CT com ¹⁸FDG

No PET quando comparamos CCL x Controles evidencia-se no CCL hipometabolismo estatisticamente significativo, corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a direita (Área de Brodmann 24) ($Z= 4,99$; $p\leq 0,014$). Esse achado fundamenta a precocidade do aparecimento das alterações no PET em relação à RM (Jack et al., 2010), pois nesse grupo temos diferença no PET e não na RM. E tendo em mente os gráficos hipotéticos de evolução do CCL para DA em relação aos exames de neuroimagem, podemos inferir que os grupos realmente são diferentes mas que o grupo CCL é realmente bem leve, pois conforme a doença evolui o hipometabolismo visualizado no PET segue a seqüência cíngulo posterior, temporal lateral e frontal, como pode ser visto no gráfico abaixo de Jack, 2010 (Jack et al., 2010).

Ref. (Jack et al., 2010)

Figura 58. Gráfico com sequência de aparecimento das alterações no PET – CT e na RM de acordo com a progressão da doença.

Neste mesmo contexto, na comparação entre os grupos DA e CCL observamos que na DA temos hipometabolismo estatisticamente significativo, corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo à esquerda ($p \leq 0,001$), no Precuneus Esquerdo ($p=0,002$), Precuneus Direito ($p=0,003$) e na parte inferior do Lobo Parietal Esquerdo (Área de Brodmann 40) ($p=0,019$), aparentemente uma progressão da comparação anterior, com diminuição progressiva de metabolismo em áreas posteriores. Esse achado pode auxiliar a separar pacientes com demência, mesmo que leve, daqueles com comprometimento cognitivo leve.

Na comparação dos grupos DA e Controle temos as mesmas alterações da correlação DA x CCL, porém com maior significância e “z scores” maiores. No DA em relação ao grupo controle (GC) foram observadas

áreas de hipometabolismo estatisticamente significativas, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro do Cíngulo a esquerda ($p \leq 0,001$), no Precuneus Direito ($p \leq 0,001$), e no Giro Temporal Medial Direito (Área de Brodmann 21) ($p = 0,003$).

Na comparação com a literatura desses achados do PET – CT, tanto em CCL, como em DA sabemos que os córtices de associação que são afetados primeiro e que estão mais propensos à deposição de beta-amilóide cortical são aqueles que se tornam mielinizados por último durante a maturação do cérebro (Bartzokis et al., 2007). Neste contexto um trabalho de Minoshima (1997) (Minoshima et al., 1997) com comparações múltiplas baseadas em voxel, com grupos de DA, CCL (*“very early AD”*) e controles, mostrou claramente que o giro cingulado posterior e os precuneus são prejudicados em um estágio inicial (Minoshima et al., 1997), exatamente as mesmas áreas evidenciadas nessa amostra. Assim como, mais uma vez, demonstrando que os grupos deste trabalho foi bem definido e possui patologias em estágio bem inicial. Esses achados da fase inicial geralmente não são evidentes pela mera inspeção visual do FDG-PET porque o metabolismo desta área é superior à média cortical cerebral normal, (Gusnard et al., 2001) e com a insuficiência essa área retorna ao nível do córtex circundante. Consequentemente, este importante sinal diagnóstico é facilmente perdido pela interpretação visual padrão da imagem cerebral do FDG-PET. Portanto, sugere-se que torne-se padrão o mapeamento quantitativo na interpretação de comparações que incluam amostra de CCL ou indivíduos sem déficit cognitivos (Herholz et al., 2002, Burdette et al., 1996, Ishii et al., 2001). Dessa maneira, esses achados deste trabalho são, maneira

incontestável, compatíveis com a literatura para amostras com diagnósticos de estágios iniciais. Esses estágios são os que queremos atualmente para iniciar os tratamentos mais precocemente e para protocolos de novas drogas.

9.3. IQCODE x Neuroimagem

Quanto a correlação do IQCODE com os achados em neuroimagem, realizando regressões lineares simples, em todos os grupos e entre os grupos, o único achado estatisticamente significativo foi que quanto maior o IQCODE na relação DA x Controle mais evidente é o hipometabolismo, com significância estatística no nível de $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas no Giro Fusiforme Direito ($p = 0,046$).

O giro fusiforme, que faz parte dos lobos temporais e occipitais na área de Brodmann 37, estende-se desde a ponta anterior do lobo temporal, até o lobo occipital, como podemos ver na Figura 59. Está localizado logo abaixo de outras duas regiões cerebrais contíguas, que, juntas, também são componentes do lobo temporal e também vão de uma extremidade a outra do cérebro, em sentido longitudinal: o giro parahipocampal (mais anterior) e o giro lingual (mais posterior).

REF. (Wikipedia, 2013)

Figura 59. Imagem de estrutura anatômica na superfície medial do córtex cerebral

O Giro Fusiforme é responsável por algumas funções, a principal delas é reconhecimento de faces e corpos, com maior ênfase no hemisfério direito (Caspers et al., 2013). Estudos tem demonstrado que a área cortical da face no giro fusiforme é ativada mais intensamente por imagens de faces do que outras classes de objetos. Os neurônios seletivos à face respondem de duas a vinte vezes mais para faces do que para uma variedade de objetos (Cohen and Tong, 2001). Lesão traumática da área do giro fusiforme ou sua conexão com as amígdalas produz prosopagnosia que é caracterizado pela incapacidade de reconhecer faces (Kanwisher, 2006, Haxby et al., 2000, Macedo et al., 2008).

Outras funções atribuídas ao Giro Fusiforme são o processamento da informação sobre cores, reconhecimento de palavras (mais do lado esquerdo) (Caspers et al., 2013) identificação dentro de uma categoria e talvez atenção.

Um recente artigo publicado pelos pesquisadores Oblak, Gibbs e Blatt, em 2011, (Oblak et al., 2011) na Brain Research, parece indicar que há uma redução no número de receptores GABA e de áreas de acoplamento para benzodiazepínicos no córtex cingulado posterior e no giro fusiforme, no cérebro de crianças autistas, alterando a capacidade atencional desses pacientes. Em teste de fixação visual temos ativação do Giro Fusiforme, principalmente a direita, com hiperfluxo e aumento de atividade elétrica,, indicando que este possui papel central no processo da atenção (Schon et al., 2009, Dalton et al., 2005).

Além das funções “diretas” do Giro Fusiforme um estudo com Ressonância Funcional, que avaliou a conectividade funcional do giro fusiforme durante uma tarefa identificação de faces em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, demonstrou que a presença da neuropatologia da doença de Alzheimer em CCL afeta a conectividade funcional do Giro Fusiforme médio Direito para as áreas visuais e áreas frontais mediais (Bokde et al., 2006).

Correlacionando as funções do Giro Fusiforme com o IQCODE na sua versão longa de 26 itens, temos que o primeiro item desse teste é: Reconhecer familiares e amigos. Portanto, o reconhecimento de faces prejudicado poderia ser o resultado do hipometabolismo do Giro fusiforme, enquanto que o déficit no reconhecimento de palavras pode explicar a relação com outros itens do IQCODE, entre eles: Entender o significado de palavras pouco comuns; Entender artigos de revista e de jornal; Acompanhar uma história em um livro ou na televisão (ex. novelas, seriados, filmes); e Escrever uma carta para amigos ou para negócios.

A alteração da atenção que pode acompanhar a diminuição da atividade do Giro Fusiforme, pode ser correlacionada com os seguintes itens do IQCODE: Lembrar-se de coisas que aconteceram há pouco tempo; Lembrar-se de conversas dos últimos dias; Esquecer o que ele(a) queria dizer no meio da conversa; Lembrar onde achar coisas que foram guardadas em lugar diferente do de que de costume (ex. óculos, dinheiro, chaves); Aprender a usar um aparelho doméstico novo; Aprender novas coisas em geral; Entender artigos de revista e de jornal; Acompanhar uma história em um livro ou na televisão (ex. novelas, seriados, filmes); Lidar com dinheiro para fazer compras; Lidar com suas finanças, por exemplo, pensão, coisas de banco; Lidar com outros problemas concretos do dia-a-dia, como por exemplo, saber quanta comida comprar, quanto tempo transcorreu entre as visitas de familiares ou amigos; e Compreender o que se passa a sua volta.

No estudo de Farias *et al*, 2004 (Farias et al., 2004), foi feita a avaliação da correlação do IQCODE com a neuroimagem apenas em áreas de interesse no sistema límbico e hiperintensidades de substância branca. Nesse estudo, o volume do hipocampo correlacionou-se com o IQCODE, mas não foi um preditor independente após o controle da idade. Nadkarni et al, 2012 (Nadkarni et al., 2012) , além de avaliar ROIs, fizeram a avaliação global do cérebro, com SPECT, e compararam com outro teste para avaliar funcionalidade ou a atividade de vida diária, o “Disability in Dementia scale (DAD) (Gelinas et al, 1999)(Gelinas et al., 1999). Neste trabalho com 121 pacientes com DA e 40 controles, evidenciou-se, entre outras coisas, que o planejamento medido pela IADL tem uma correlação estatisticamente significativa com Lobo Occipital Direito, talvez por ser uma região cerebral

relacionada com função visuo-espacial (Nadkarni et al., 2012). Em outro estudo, utilizando ^{18}FDG – PET houve uma correlação significativa de hipometabolismo do Giro Fusiforme com o subteste de similaridades do WAIS e com o teste “Ruff”, que mede fluência não verbal (iniciação, planejamento e raciocínio visual abstrato - os pacientes são convidados a desenhar linhas que ligam uma série de pontos para criar o maior número de figuras que podem em um minuto) (Woo et al., 2010).

Marshall et al, 2006 (Marshall et al., 2006) descreveram a correlação da neuropatologia com as atividades de vida diária em indivíduos com DA, concluindo que a deterioração das atividades de vida diária na DA está correlacionado com a presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares nas regiões medial temporal, occipital e orbital frontal (Marshall et al., 2006).

9.4. Considerações Metodológicas

A interpretação dos resultados deste estudo, principalmente a correlação do IQCODE com na comparação DA e Controle, devem ser analisados com cautela devido a uma série de limitações.

O constructo metodológico utilizado para realizar a correlação do IQCODE na comparação de grupos carece de comprovação em outras amostras e com outros métodos. Por esse motivo pretendemos realizar um novo trabalho para comparar com os resultados aqui demonstrados. Nesse pretendemos extrair os volumes do Giro Fusiforme e correlacionar esses com

o IQCODE no SPSS. Podendo ou não, desta forma, confirmar o modelo utilizado nesse trabalho.

Outro ponto que pode interferir nos resultados aqui apresentados é que não foram controlados alguns fatores como hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolêmica e a possível interferência do uso ou não de medicações para demência. Por outro lado os critérios de exclusão foram rígidos e podem ser revisto no item 6.1.

10. CONCLUSÃO

10. Conclusão

- 1) Na avaliação dos padrões de neuroimagem estrutural e metabólica em idosos sem déficits cognitivos, com CCL e com DA leve, os resultados evidenciaram que as comparações entre os grupos foram semelhantes ao encontrado na literatura para fases iniciais (leves) tanto da DA como do CCL. Mostraram, ainda, uma tendência a um “*continuum*” do controle até a DA.
- 2) Ao correlacionarmos alterações estruturais volumétricas obtidas por meio de imagens por ressonância magnética (RM) do cérebro, processadas com a técnica de “*Voxel-based Morphometry*” (VBM), e alterações metabólicas cerebrais, avaliadas por meio do ^{18}F -FDG PET, a um teste funcional, o “*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*” (IQCODE), em pacientes com DA leve, comprometimento cognitivo leve e sujeitos sem déficits cognitivos não foi encontrada correlação dentro de cada grupo isolado, provavelmente por ser uma amostra leve e homogênea. Porém a correlação direta do IQCODE, na comparação DA x Controle, no PET – CT evidenciou hipometabolismo no Giro Fusiforme Direito, achado esse que carece de comprovação por outros trabalhos e com outros constructos estatísticos.

11. Anexo

IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*)

Nós queremos que você se lembre como o seu familiar estava há 10 anos atrás, e compare com o estado em que ele(a) está agora. As questões abaixo são situações nas quais esta pessoa usa sua memória, ou inteligência e nós queremos que você indique se estas situações melhoraram, pioraram ou se permaneceram do mesmo jeito, nos últimos dez anos. Por exemplo, se há 10 anos atrás esta pessoa sempre se esquecia onde guardava suas coisas, e ainda se esquece, isto seria considerado como “não muito alterado”.

Marque com um “x” na resposta apropriada. Se a pessoa nunca fez determinada função ou tarefa, marque “não se aplica”. Se o familiar não tem certeza ou desconhece alguma informação, marque “não sabe”.

<i>Comparada há 10 anos atrás, como essa pessoa está em:</i>	<i>Muito melhor</i>	<i>Melhor</i>	<i>Não muito alterado</i>	<i>Pior</i>	<i>Muito pior</i>	<i>Não se aplica</i>	<i>Não sabe</i>
1. Reconhecer familiares e amigos							
2. Lembrar-se do nome dos familiares amigos							

3. Lembrar-se de coisas sobre os familiares							
4. Lembrar-se de coisas que aconteceram há pouco tempo							
5. Lembrar-se de conversas dos últimos dias							
6. Esquecer o que ele(a) queria dizer no meio da conversa							
7. Lembrar-se do seu endereço e telefone							
8. Lembrar-se em que dia e mês estamos							
9. Lembrar onde as coisas são guardadas usualmente (ex. roupa, talheres, etc)							
10. Lembrar onde achar coisas que foram guardadas em lugar diferente do de que de costume (ex. óculos, dinheiro, chaves)							
11. Adaptar-se a mudanças em sua rotina diária							
12. Saber usar aparelhos domésticos que já conhece							
13. Aprender a usar um aparelho doméstico novo							
14. Aprender novas coisas em geral							

15. Lembrar-se de coisas que aconteceram quando ele (a) era jovem							
16. Lembrar-se de coisas que ele(a) aprendeu quando era jovem							
17. Entender o significado de palavras pouco comuns							
18. Entender artigos de revista e de jornal							
19. Acompanhar uma história em um livro ou na televisão (ex. novelas, seriados, filmes)							
20. Escrever uma carta para amigos ou para negócios							
21. Conhecer fatos históricos importantes do passado							
22. Tomar decisões em questões do dia-a-dia							
23. Lidar com dinheiro para fazer compras							
24. Lidar com suas finanças, por exemplo, pensão, coisas de banco							

25. Lidar com outros problemas concretos do dia-a-dia, como por exemplo, saber quanta comida comprar, quanto tempo transcorreu entre as visitas de familiares ou amigos							
26. Compreender o que se passa a sua volta.							
Subtotal <i>(soma dos itens assinalados nas colunas)</i>							
Total <i>(multiplicar o subtotal de cada coluna pelo número indicado)</i>	X 1 =	X 2 =	X 3 =	X 4 =	X 5 =		
Total geral (soma dos resultados das 5 colunas)							

OBS: Nas colunas Não se aplica ou Não sabe, o subtotal não deve ser multiplicado por nenhum valor e, portanto, é igual ao total. Faça os cálculos com calma, depois de ter terminado a entrevista.

O cálculo do Escore final do IQCODE deve ser feito dividindo o total geral pelo número de perguntas respondidas (excluindo-se as questões assinaladas como Não se aplica ou Não sabe):

Escore IQCODE = Total geral

ESCORE

FINAL IQCODE

Número de itens respondidos

12. REFERÊNCIA

12. Referências

- AISEN, P. S., PETERSEN, R. C., DONOHUE, M. C., GAMST, A., RAMAN, R., THOMAS, R. G., WALTER, S., TROJANOWSKI, J. Q., SHAW, L. M., BECKETT, L. A., JACK, C. R., JR., JAGUST, W., TOGA, A. W., SAYKIN, A. J., MORRIS, J. C., GREEN, R. C., WEINER, M. W. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2010. Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement*, 6, 239-46.
- ALBERT, M. S., DEKOSKY, S. T., DICKSON, D., DUBOIS, B., FELDMAN, H. H., FOX, N. C., GAMST, A., HOLTZMAN, D. M., JAGUST, W. J., PETERSEN, R. C., SNYDER, P. J., CARRILLO, M. C., THIES, B. & PHELPS, C. H. 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 270-9.
- ASHBURNER, J. & FRISTON, K. J. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11, 805-21.
- BARTZOKIS, G., LU, P. H. & MINTZ, J. 2007. Human brain myelination and amyloid beta deposition in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 3, 122-5.
- BAXTER, L. C., SPARKS, D. L., JOHNSON, S. C., LENOSKI, B., LOPEZ, J. E., CONNOR, D. J. & SABBAGH, M. N. 2006. Relationship of cognitive measures and gray and white matter in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 9, 253-60.
- BELL-MCGINTY, S., LOPEZ, O. L., MELTZER, C. C., SCANLON, J. M., WHYTE, E. M., DEKOSKY, S. T. & BECKER, J. T. 2005. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 62, 1393-7.
- BOKDE, A. L., LOPEZ-BAYO, P., MEINDL, T., PECHLER, S., BORN, C., FALTRACO, F., TEIPEL, S. J., MOLLER, H. J. & HAMPEL, H. 2006. Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain*, 129, 1113-24.
- BOTTINO, C. M., AZEVEDO, D., JR., TATSCH, M., HOTOTIAN, S. R., MOSCOSO, M. A., FOLQUITTO, J., SCALCO, A. Z., BAZZARELLA, M. C., LOPES, M. A. & LITVOC, J. 2008. Estimate of dementia prevalence

- in a community sample from Sao Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 26, 291-9.
- BOTTINO, C. M., CASTRO, C. C., GOMES, R. L., BUCHPIGUEL, C. A., MARCHETTI, R. L. & NETO, M. R. 2002. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr*, 14, 59-72.
- BOTTINO, C. M. C., ALMEIDA, O. P., TAMAI, S., FORLENZA, O. V., SCALCO, M. Z. & CARVALHO, I. A. M. 1999. *Entrevista estruturada para diagnóstico de transtornos mentais em idosos*, São Paulo, Proter.
- BRUCKI, S. M., MALHEIROS, S. M., OKAMOTO, I. H. & BERTOLUCCI, P. H. 1997. [Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu]. *Arq Neuropsiquiatr*, 55, 56-61.
- BRUCKI, S. M., NITRINI, R., CARAMELLI, P., BERTOLUCCI, P. H. & OKAMOTO, I. H. 2003. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*, 61, 777-81.
- BURDETTE, J. H., MINOSHIMA, S., VANDER BORGHT, T., TRAN, D. D. & KUHL, D. E. 1996. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology*, 198, 837-43.
- BUSCHKE, H. 1973. Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12, 543-550.
- CASPERS, J., ZILLES, K., AMUNTS, K., LAIRD, A. R., FOX, P. T. & EICKHOFF, S. B. 2013. Functional characterization and differential coactivation patterns of two cytoarchitectonic visual areas on the human posterior fusiform gyrus. *Hum Brain Mapp*.
- CHAVES, M. L., CAMOZZATO, A. L., GODINHO, C., KOCHHANN, R., SCHUH, A., DE ALMEIDA, V. L. & KAYE, J. 2007. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 21, 210-7.
- CHAVES, M. L. F., GODINHO, C. C., PORTO, C. S., MANSUR, L., CARTHERY-GOULART, M. T., YASSUDA, M. S. & R., B. 2011. Doença de Alzheimer. Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dement Neuropsychol*, Supl. 1, 21-33.
- COHEN, J. D. & TONG, F. 2001. Neuroscience. The face of controversy. *Science*, 293, 2405-7.

- DALTON, K. M., NACEWICZ, B. M., JOHNSTONE, T., SCHAEFER, H. S., GERNSBACHER, M. A., GOLDSMITH, H. H., ALEXANDER, A. L. & DAVIDSON, R. J. 2005. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci*, 8, 519-26.
- DE JONGHE, J. F. 1997. Differentiating between demented and psychiatric patients with the Dutch version of the IQCODE. *Int J Geriatr Psychiatry*, 12, 462-5.
- DESGRANGES, B., MATUSZEWSKI, V., PIOLINO, P., CHETELAT, G., MEZENGE, F., LANDEAU, B., DE LA SAYETTE, V., BELLARD, S. & EUSTACHE, F. 2007. Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging*, 28, 1904-13.
- DI PAOLA, M., MACALUSO, E., CARLESIMO, G. A., TOMAIUOLO, F., WORSLEY, K. J., FADDA, L. & CALTAGIRONE, C. 2007. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study. *J Neurol*, 254, 774-81.
- DU, A. T., SCHUFF, N., AMEND, D., LAAKSO, M. P., HSU, Y. Y., JAGUST, W. J., YAFFE, K., KRAMER, J. H., REED, B., NORMAN, D., CHUI, H. C. & WEINER, M. W. 2001. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, 441-7.
- FARIAS, S. T., MUNGAS, D., REED, B., HAAN, M. N. & JAGUST, W. J. 2004. Everyday functioning in relation to cognitive functioning and neuroimaging in community-dwelling Hispanic and non-Hispanic older adults. *J Int Neuropsychol Soc*, 10, 342-54.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FROTA, N. A. F., NITRINI, R., DAMASCENO, B. P., FORLENZA, O., DIAS-TOSTA, E., SILVA, A. B., HERRERA JUNIOR, E. & MAGALDI, R. M. 2011. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*, 5, 5-10.
- GELINAS, I., GAUTHIER, L., MCINTYRE, M. & GAUTHIER, S. 1999. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther*, 53, 471-81.

- GUSNARD, D. A., RAICHLE, M. E. & RAICHLE, M. E. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2, 685-94.
- HAXBY, J. V., HOFFMAN, E. A. & GOBBINI, M. I. 2000. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*, 4, 223-233.
- HERHOLZ, K., SALMON, E., PERANI, D., BARON, J. C., HOLTHOFF, V., FROLICH, L., SCHONKNECHT, P., ITO, K., MIELKE, R., KALBE, E., ZUNDORF, G., DELBEUCK, X., PELATI, O., ANCHISI, D., FAZIO, F., KERROUCHE, N., DESGRANGES, B., EUSTACHE, F., BEUTHIEN-BAUMANN, B., MENZEL, C., SCHRODER, J., KATO, T., ARAHATA, Y., HENZE, M. & HEISS, W. D. 2002. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, 17, 302-16.
- HERRERA, E., JR., CARAMELLI, P., SILVEIRA, A. S. & NITRINI, R. 2002. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 16, 103-8.
- ISHII, K., WILLOCH, F., MINOSHIMA, S., DRZEZGA, A., FICARO, E. P., CROSS, D. J., KUHL, D. E. & SCHWAIGER, M. 2001. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med*, 42, 548-57.
- JACK, C. R., JR., KNOPMAN, D. S., JAGUST, W. J., SHAW, L. M., AISEN, P. S., WEINER, M. W., PETERSEN, R. C. & TROJANOWSKI, J. Q. 2010. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9, 119-28.
- JORM, A. F. 1996. Further data on the validity on the informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 131-139.
- JORM, A. F. & JACOMB, P. A. 1989. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*, 19, 1015-22.
- JORM, A. F. & KORTEN, A. E. 1988. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry*, 152, 209-13.
- KANWISHER, N. 2006. Neuroscience. What's in a face? *Science*, 311, 617-8.
- KAPLAN, E. F., GOODGLASS, H. & WEINTRAUB, S. 1978, 1983. *The Boston Naming Test*, Experimental edition.

- KNOPMAN, D. S., BOEVE, B. F. & PETERSEN, R. C. 2003. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc*, 78, 1290-308.
- LOEWENSTEIN, D. A., AMIGO, E., DUARA, R., GUTERMAN, A., HURWITZ, D., BERKOWITZ, N., WILKIE, F., WEINBERG, G., BLACK, B., GITTELMAN, B. & ET AL. 1989. A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol*, 44, P114-21.
- MACEDO, A. S., CAMPOS, D., BORGES, G. & GONÇALVES, V. M. G. 2008. O conceito de sistema neurofuncional aplica-se à percepção de faces. *Rev Neurocienc* 16, 316-321.
- MARSHALL, G. A., FAIRBANKS, L. A., TEKIN, S., VINTERS, H. V. & CUMMINGS, J. L. 2006. Neuropathologic correlates of activities of daily living in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20, 56-9.
- MATSUNARI, I., SAMURAKI, M., CHEN, W. P., YANASE, D., TAKEDA, N., ONO, K., YOSHITA, M., MATSUDA, H., YAMADA, M. & KINUYA, S. 2007. Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med*, 48, 1961-70.
- MATTIS, S. 1988. *Dementia Rating Scale. Professional Manual*, Florida, Psychological Assessment Resource.
- MCKHANN, G., DRACHMAN, D., FOLSTEIN, M., KATZMAN, R., PRICE, D. & STADLAN, E. M. 1984. 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*, 34, 939-44.
- MECHELLI, A., PRICE, C. J., FRISTON, K. J. & ASHBURNER, J. 2005. Voxel-based morphometry of the Human Brain: methods and applications. *Current Medical Imaging; Reviews* 1, 105-113.
- MINOSHIMA, S., GIORDANI, B., BERENT, S., FREY, K. A., FOSTER, N. L. & KUHL, D. E. 1997. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42, 85-94.
- MORALES, J. M., GONZALEZ-MONTALVO, J. I., BERMEJO, F. & DEL-SER, T. 1995. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly". *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 9, 105-11.

- MORRIS, J. C. 1993. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412-4.
- NADKARNI, N. K., LEVY-COOPERMAN, N. & BLACK, S. E. 2012. Functional correlates of instrumental activities of daily living in mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33, 53-60.
- NASCIMENTO, E. 2004. *Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira.*, São Paulo, Casa do Psicólogo.
- NITRINI, R., BOTTINO, C. M., ALBALA, C., CUSTODIO CAPUNAY, N. S., KETZOIAN, C., LLIBRE RODRIGUEZ, J. J., MAESTRE, G. E., RAMOS-CERQUEIRA, A. T. & CARAMELLI, P. 2009. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*, 21, 622-30.
- NITRINI, R., LEFEVRE, B. H., MATHIAS, S. C., CARAMELLI, P., CARRILHO, P. E., SAUAIA, N., MASSAD, E., TAKIGUTI, C., DA SILVA, I. O., PORTO, C. S. & ET AL. 1994. [Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia]. *Arq Neuropsiquiatr*, 52, 457-65.
- NOBLE, K. G., GRIEVE, S. M., KORGAONKAR, M. S., ENGELHARDT, L. E., GRIFFITH, E. Y., WILLIAMS, L. M. & BRICKMAN, A. M. 2012a. Hippocampal volume varies with educational attainment across the lifespan. *Front Hum Neurosci*, 6, 307.
- NOBLE, K. G., HOUSTON, S. M., KAN, E. & SOWELL, E. R. 2012b. Neural correlates of socioeconomic status in the developing human brain. *Dev Sci*, 15, 516-27.
- OBLAK, A. L., GIBBS, T. T. & BLATT, G. J. 2011. Reduced GABAA receptors and benzodiazepine binding sites in the posterior cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *Brain Res*, 1380, 218-28.
- PARENTE, D. B., GASPARETTO, E. L., DA CRUZ, L. C., JR., DOMINGUES, R. C., BAPTISTA, A. C., CARVALHO, A. C. & DOMINGUES, R. C. 2008. Potential role of diffusion tensor MRI in the differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *AJR Am J Roentgenol*, 190, 1369-74.
- PARTINGTON, J. E. & LEITER, R. G. 1949. *Partington's Pathway Test*.
- PERROCO, T. R., BUSTAMANTE, S. E., MORENO MDEL, P., HOTOTIAN, S. R., LOPES, M. A., AZEVEDO, D., LITVOC, J., FILHO, W. J. & BOTTINO, C. M. 2009. Performance of Brazilian long and short

- IQCODE on the screening of dementia in elderly people with low education. *Int Psychogeriatr*, 21, 531-8.
- PETERSEN, R. C. & NEGASH, S. 2008. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*, 13, 45-53.
- PETERSEN, R. C., PARISI, J. E., DICKSON, D. W., JOHNSON, K. A., KNOPMAN, D. S., BOEVE, B. F., JICHA, G. A., IVNIK, R. J., SMITH, G. E., TANGALOS, E. G., BRAAK, H. & KOKMEN, E. 2006. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 63, 665-72.
- PETERSEN, R. C., SMITH, G. E., WARING, S. C., IVNIK, R. J., TANGALOS, E. G. & KOKMEN, E. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56, 303-8.
- PFEFFER, R. I., KUROSAKI, T. T., HARRAH, C. H., JR., CHANCE, J. M. & FILOS, S. 1982. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*, 37, 323-9.
- PORTO, C. S., FICHMAN, H. C., CARAMELLI, P., BAHIA, V. S. & NITRINI, R. 2003. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 61, 339-45.
- RIES, M. L., CARLSSON, C. M., ROWLEY, H. A., SAGER, M. A., GLEASON, C. E., ASTHANA, S. & JOHNSON, S. C. 2008. Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. *J Am Geriatr Soc*, 56, 920-34.
- RINGE, W. K., SAINE, K. C., LACRITZ, L. H., HYNAN, L. S. & CULLUM, C. M. 2002. Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment*, 9, 254-60.
- ROTH, M., TYM, E., MOUNTJOY, C. Q., HUPPERT, F. A., HENDRIE, H., VERMA, S. & GODDARD, R. 1986. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*, 149, 698-709.
- SCHON, K., QUIROZ, Y. T., HASSELMO, M. E. & STERN, C. E. 2009. Greater working memory load results in greater medial temporal activity at retrieval. *Cereb Cortex*, 19, 2561-71.
- SCHUFF, N. & ZHU, X. P. 2007. Imaging of mild cognitive impairment and early dementia. *Br J Radiol*, 80 Spec No 2, S109-14.

- SILVERMAN, D. H. 2004. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med*, 45, 594-607.
- SPM8. 2013. *Statistical Parametric Mapping* [Online]. London, UK. Available: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>.
- SPREEN, O. & STRAUSS, E. 1988. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. 2^a ed. New York: Oxford University Press.
- STRAUSS, E., SHERMAN, E. M. S. & SPREEN, O. 2006. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*, New York, Oxford University Press.
- STRUB, R. L. & BLACK, F. W. 1988. *The mental states examination in neurology*, Philadelphia, Company.
- TALAIRACH, J. & TORNoux, P. 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*, New York, Thieme Medical Publishers.
- THOMANN, P. A., TORO, P., DOS SANTOS, V., ESSIG, M. & SCHRODER, J. 2008. Clock drawing performance and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 67, 88-93.
- TROJANOWSKI, J. Q., VANDEERSTICHELE, H., KORECKA, M., CLARK, C. M., AISEN, P. S., PETERSEN, R. C., BLENNOW, K., SOARES, H., SIMON, A., LEWCZUK, P., DEAN, R., SIEMERS, E., POTTER, W. Z., WEINER, M. W., JACK, C. R., JR., JAGUST, W., TOGA, A. W., LEE, V. M., SHAW, L. M. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2010. Update on the biomarker core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Alzheimers Dement*, 6, 230-8.
- UCHIDA, R. R., DEL-BEN, C. M., ARAUJO, D., BUSATTO-FILHO, G., DURAN, F. L., CRIPPA, J. A. & GRAEFF, F. G. 2008. Correlation between voxel based morphometry and manual volumetry in magnetic resonance images of the human brain. *An Acad Bras Cienc*, 80, 149-56.
- WECHSLER, D. 1981. *Wechsler Intelligence Adult Scale Revised*, New York, Psychological Corporation.
- WECHSLER, D. 1987. *Weschler Memory Scale –Revised*, San Antonio, The Psychological Corporation.

- WECHSLER, D. 1997. *WAIS-III: Administration and scoring manual*, San Antonio, The Psychological Corporation.
- WIKEPEDIA. 2013. *Imagem de estrutura anatômica na superfície medial do córtex cerebral* [Online]. Available: http://it.wikipedia.org/wiki/Giro_fusiforme.
- WINBLAD, B., PALMER, K., KIVIPELTO, M., JELIC, V., FRATIGLIONI, L., WAHLUND, L. O., NORDBERG, A., BACKMAN, L., ALBERT, M., ALMKVIST, O., ARAI, H., BASUN, H., BLENNOW, K., DE LEON, M., DECARLI, C., ERKINJUNTTI, T., GIACOBINI, E., GRAFF, C., HARDY, J., JACK, C., JORM, A., RITCHIE, K., VAN DUIJN, C., VISSER, P. & PETERSEN, R. C. 2004. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256, 240-6.
- WOLF, H., JELIC, V., GERTZ, H. J., NORDBERG, A., JULIN, P. & WAHLUND, L. O. 2003. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 52-76.
- WOO, B. K., HARWOOD, D. G., MELROSE, R. J., MANDELKERN, M. A., CAMPA, O. M., WALSTON, A. & SULTZER, D. L. 2010. Executive deficits and regional brain metabolism in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25, 1150-8.
- ZAKZANIS, K. K., GRAHAM, S. J. & CAMPBELL, Z. 2003. A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev*, 13, 1-18.

Performance of Brazilian long and short IQCODE on the screening of dementia in elderly people with low education

Tíbor Rilho Perroco, Sonia E. Zevallos Bustamante, María del Pilar Q. Moreno, Sérgio R. Hototian, Marcos A. Lopes, Dionísio Azevedo, Júlio Litvoc, Wilson Jacob Filho and Cássio M. C. Bottino

Old Age Research Group (PROTER), Institute and Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of São Paulo, Brazil

ABSTRACT

Background: Dementia screening in elderly people with low education can be difficult to implement. For these subjects, informant reports using the long (L) (26 items) and short (C) (16 items) versions of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) can be useful. The objective of the present study was to investigate the performance of Brazilian versions of the IQCODE L, S and a new short version (SBr) (15 items) in comparison with the Mini-mental State Examination (MMSE) for dementia screening in elderly people with low education.

Methods: Thirty-four patients with mild to moderate dementia, diagnosed according to ICD-10 criteria, and 57 controls were evaluated and divided into three groups based on their socioeconomic status and level of education. Patients were evaluated using the MMSE and the informants were interviewed using the IQCODE by interviewers blind to the clinical diagnosis.

Results: Education was correlated with MMSE results ($r = 0.280$, $p = 0.031$), but not with the versions of the IQCODE. The performance of the instruments, evaluated by the ROC curves, was very similar, with good internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.97$). MMSE correctly classified 85.7% of the subjects while the three IQCODE versions (L, S and SBr) correctly classified 91.2% of the subjects.

Conclusions: The long, short and the new short Brazilian IQCODE versions can be useful as a screening tool for mild and moderate patients with dementia in Brazil. The IQCODE is not biased by schooling, and it seems to be an adequate instrument for samples with low levels of education.

Key words: dementia, screening tests, informant report, diagnosis

Introduction

Screening tests are essential in the investigation of patients suspected of having dementia. As the population ages and dementia incidence rates increase, such tests have become even more important. Among screening tests are cognitive assessments performed directly on the patient while others are based on information provided by the carer (or family member). Studies have shown that the association of both is an effective method of performing screening tests (Mackinnon and Mulligan, 1998; Bustamante *et al.*,

2003), increasing sensitivity and specificity of the instruments when used independently. However, in some cases the patient is not able to provide information properly, due to severe disease, refusal to cooperate, or because the patient has a very low level of education (Jorm, 2004). In such cases, indirect assessments, applied only to the caregiver, play a major role in clinical practice, especially in developing countries, in which mean educational level is often lower than that seen in developed countries.

Ideally, screening tests have to be brief, easily adapted, with a high reproducibility level between different raters and in different cultures, and without any educational bias. Unfortunately, many of the current tests do not meet these requirements, and those that do are often long and require training prior to their application (Galvin *et al.*, 2006). In this context, a brief screening test applied to the

Correspondence should be addressed to: Dr. Tíbor R. Perroco, Old Age Research Group (PROTER), Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of São Paulo, R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 785, 3º andar, CEAPESQ, sala 14, São Paulo / SP, CEP: 05403-010, Brazil. Phone: +55 11 306 969 73; Fax: +55 11 306 980 18. Email: perroco@ajato.com.br and perroco@bairral.com.br. Received 1 Jul 2008; revision requested 17 Oct 2008; revised version received 9 Dec 2008; accepted 15 Dec 2008. First published online 27 March 2009.

caregiver, the IQCODE (Jorm and Jacomb, 1989), was evaluated to verify the efficacy of its long and short versions adapted for use in Brazil.

The IQCODE was originally developed as an interview with the informant by Jorm and Korten (1988). A total of 39 initial items were reduced to 26, making the test easier to apply. There are now versions available in several languages including Chinese, German, Finnish, French, Canadian French, Dutch, Italian, Japanese, Korean, Norwegian, Polish, Spanish, and Thai. Many short versions have been evaluated; for example, 16-item versions in English (Jorm, 1994) and German (de Jonghe *et al.*, 1997), and a 17-item version in Spanish (Morales *et al.*, 1995).

This study aims to evaluate the performance of long (L) and 16-item short (S) Brazilian versions of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) and compare them with the Mini-mental State Examination (MMSE) in the screening of dementia among elderly people with low education. Evaluating the results retrospectively, we also added a comparison with a new version, the IQCODE 15-item short Brazilian version (SBr). We hypothesized that instruments based on the informant report can be as useful as a brief cognitive test for the screening of dementia in elderly people with low education.

Method

A cross-sectional, case-control study was performed on patients diagnosed with dementia at the Old Age Research Group (PROTER) Clinic of the Institute of Psychiatry, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo (IPq-HCFMUSP). The control population comprised patients in the Geriatrics Service of HCFMUSP, and elderly relatives of patients in the PROTER Clinic.

Inclusion criteria were (i) older than 60 years and (ii) definitive diagnosis of mild to moderate dementia, performed by psychiatrists at PROTER Clinic of IPq-HCFMUSP, in accordance with the ICD-10 criteria (World Health Organization, 1993) and DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987). Exclusion criteria were (i) presence of other psychiatric disorders; (ii) severe stage of dementia according to DSM III-R criteria; and (iii) lack of any relatives who could provide reliable information on the patients' current and previous health status. For the controls, the exclusion criteria were (i) having a psychiatric disorder and (ii) absence of relatives who could provide reliable information on the controls' current and previous health status.

Both the patients and controls were classified into three groups, according to their socioeconomic and educational level, in accordance with the criteria set down by the Brazilian Association of Market Research Institutes (ABIPEME) (Associação Brasileira de Anunciantes, 1989).

The instruments used were the Mini-mental State Evaluation (MMSE) (Brucki *et al.*, 2003); Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE), long (L) (26 items), short (S) (16 items) (Jorm *et al.*, 2004), and a new short version containing 15 items (IQCODE-SBr), developed based on the results obtained with the present sample; a scale to assess psychiatric symptoms, Psychiatry Screening Questionnaire (SRQ-20) (Mari and Williams, 1986); a brief cognitive test, Abbreviated Mental Test Score (AMTS) (Qureshi and Hodkinson, 1974); and the Criteria for Socioeconomic Classification by ABIPEME (Associação Brasileira de Anunciantes, 1989). All the instruments were used in their Brazilian Portuguese versions. The IQCODE versions used in this study were translated from their original version in English by a geriatric psychiatrist (M.A. Lopes) and by a psychologist and English teacher (P. Zukauskas).

The study was performed in two stages. The first stage was the selection of controls, which used the scales AMTS and SRQ-20 to assess psychiatric symptoms and cognitive performance. Most of the controls had been carefully assessed at the geriatric clinic in our hospital, and all of them (including the informants selected from within our service) were interviewed to rule out significant cognitive complaints and impairment in daily living activities, before being evaluated with the AMTS and SRQ20. The second study stage was the application of screening instruments for dementia in cases and in controls, which was performed at the Clinic of the Psychiatry Institute at HCFMUSP by examiners blinded to the individuals' clinical status.

Thirty-four patients diagnosed with mild to moderate dementia according to ICD-10 criteria were assessed, as well as 58 elderly controls, who underwent the SRQ-20 and AMTS. Individuals were divided into three groups, according to their socioeconomic status and educational level (high, middle and low). The patients were assessed using the MMSE, and the informants were interviewed using the 26 items of the IQCODE by examiners blinded to the individuals' previous clinical diagnosis. The scoring of the IQCODE in the present study involved summing the items and dividing them by the number of completed items, because there were some missing items (Fuh *et al.*, 1995; Lim *et al.*, 2003; Jorm, 2004).

This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of São Paulo, and all the patients and informants agreed to participate in the study after signing a consent form.

Data analysis was performed using the statistical package SPSS for Windows version 14.0 and the MedCalc version 9.5, with descriptive analysis, analysis of receiver operating characteristics (ROC) curves and logistic regression. Diagnosis of dementia was the dependent variable, and the MMSE and IQCODE versions were the independent variables.

Results

Table 1 shows the sociodemographic characteristics of both groups. Note that the patient group had a

higher mean age, and the control group had a higher proportion of women.

There was no difference in mean IQCODE L, S and SBr (15 or 16 items) according to gender as shown in Table 2. There was a significant correlation between educational level and the MMSE in the control group ($r = 0.272$; $p = 0.039$), but not in the patient group ($r = 0.303$; $p = 0.082$). As the correlation coefficients in patients and controls were comparable, the observed significance was probably due to low statistical power in the patient group. On the other hand, the IQCODE versions were not significantly correlated with age and educational level (Table 2).

The performance of all four instruments evaluated by the areas under the ROC curves was very similar (see Figure 1): MMSE = 0.94 (95% CI: 0.90–0.98), IQCODE-L = 0.94 (95% CI: 0.88–1.00), IQCODE-S = 0.96 (95% CI: 0.90–1.01), IQCODE-SBr = 0.96 (95% CI: 0.90–1.01)

Table 1. Sociodemographic characteristics of the sample

VARIABLES		DIAGNOSIS		STATISTICAL TEST AND P-VALUE
		DEMENTIA	CONTROLS	
Gender	Male	16 (47.1%)	12 (20.7%)	$\chi^2 = 7.04$, $p = 0.008$
	Female	18 (52.9%)	46 (79.3%)	
Age		73.70 (5.8)	69.26 (5.4)	$t = 3.72$, $p < 0.001$
Years of education		5.44 (4.0)	4.81 (3.7)	$t = 0.76$, $p = 0.45$
Social class	Upper	11 (32.4%)	19 (32.8%)	$\chi^2 = 0.355$, $p = 0.837$
	Middle	13 (38.2%)	19 (32.8%)	
	Lower	10 (29.4%)	20 (34.5%)	

χ^2 = Pearson χ^2 ; t = Student t test; p = p -value.

Table 2. Instruments' characteristics by gender and correlation with age and education

		GENDER				AGE		EDUCATION	
		MALE (n = 12)	FEMALE (n = 46)	t	p	r	p	r	p
Controls	MMSE	28.08 ± 2.11	27.89 ± 1.97	0.297	0.768	-0.127	0.341	0.272*	0.039
	IQCODE-L	3.01 ± 0.62	3.01 ± 0.47	0.001	0.999	0.060	0.653	0.173	0.194
	IQCODE-S	2.86 ± 0.59	2.85 ± 0.47	0.074	0.941	0.052	0.700	0.173	0.193
	IQCODE-SBr	3.10 ± 0.65	3.05 ± 0.52	0.309	0.758	0.051	0.706	0.158	0.236
		Male (n = 16)	Female (n = 18)	t	p	r	p	r	p
Patients	MMSE	19.94 ± 6.81	19.72 ± 5.38	0.103	0.919	-0.100	0.572	0.303	0.082
	IQCODE-L	4.01 ± 0.56	4.13 ± 0.57	-0.623	0.537	0.181	0.305	-0.136	0.443
	IQCODE-S	3.93 ± 0.50	4.07 ± 0.60	0.714	0.493	0.171	0.334	-0.087	0.626
	IQCODE-SBr	4.28 ± 0.53	4.34 ± 0.59	0.824	0.744	0.160	0.367	-0.010	0.954

t = Student t test; p = p -value; r = Pearson correlation coefficient; * = significant ($p < 0.05$).

Figure 1. ROC curves comparison.

Table 3. ROC curve areas for each individual IQCODE item

QUESTION NUMBER	IQCODE VERSION	ANSWERS FREQUENCY (N)	AREA UNDER THE ROC CURVES	P-VALUE	95 % CI	
14	a,b	90	0.916	<0.001	0.83	1.002
10	a,b	91	0.908	<0.001	0.826	0.991
5	a,b	92	0.889	<0.001	0.798	0.981
13	a,b	91	0.880	<0.001	0.771	0.99
23	a,b	91	0.877	<0.001	0.758	0.995
8	a,b	92	0.871	<0.001	0.76	0.981
2	b	91	0.862	<0.001	0.75	0.973
4	a,b	92	0.856	<0.001	0.739	0.973
22	a,b	90	0.856	<0.001	0.748	0.964
25	a,b	92	0.853	<0.001	0.727	0.979
6	b	92	0.838	<0.001	0.722	0.953
9	a,b	91	0.835	<0.001	0.716	0.953
24	a,b	90	0.824	<0.001	0.693	0.955
26	a,b	91	0.818	<0.001	0.677	0.959
3	a,b	92	0.817	<0.001	0.686	0.949
20	—	74	0.811	<0.001	0.674	0.947
12	a	91	0.800	<0.001	0.671	0.929
19	a	90	0.797	<0.001	0.65	0.944
18	—	86	0.792	<0.001	0.653	0.932
11	—	92	0.788	<0.001	0.655	0.92
1	—	91	0.786	<0.001	0.653	0.918
7	a	92	0.751	0.001	0.595	0.906
17	—	90	0.730	0.003	0.592	0.869
21	—	87	0.699	0.011	0.537	0.86
16	—	87	0.576	0.331	0.408	0.744
15	—	89	0.461	0.616	0.295	0.626

a = IQCODE-S: 16 items; b = IQCODE-SBr: 15 items.

($p \leq 0.001$). The ROC curves were also used to separate the sample (patients + controls) into two social classes (upper vs. middle + low social classes) and also into three social classes (upper, middle, and low). By dividing the sample into two or three social classes, the areas under the

ROC curves for all the instruments (MMSE, IQCODE, IQCODE-S, IQCODE-SBr) ranged from 0.92 to 0.99 and remained statistically significant ($p < 0.001$).

The various IQCODE versions had good internal consistency (Cronbach's α : IQCODE-L = 0.976,

Table 4. Instruments comparison

INSTRUMENTS' CUT-OFF POINTS	SENSITIVITY % (a)	SPECIFICITY % (a)	POSITIVE PREDICTIVE VALUE % (a) (b)	NEGATIVE PREDICTIVE VALUE % (a) (b)
MMSE				
≤ 21	41.18 (31.12–51.24)	100	100	92 (86.46–97.54)
≤ 26	94.12 (89.31–98.93)	77.97 (69.42–86.38)	38.7 (28.75–48.65)	98.9 (96.77–100)
≤ 28	100	47.46 (37.26–57.66)	22 (13.54–30.46)	100
IQCODE-L (26 items)				
≥ 3.16	94.12 (89.31–98.93)	70.7 (61.40–80)	32.2 (22.65–41.75)	98.8 (96.57–100)
≥ 3.38	88.24 (81.66–94.82)	93.1 (87.92–98.28)	65.5 (55.79–75.21)	98.2 (95.48–100)
≥ 3.73	73.53 (64.51–82.55)	100	100	96.2 (92.29–100)
IQCODE-S (16 items)				
≥ 3.2	91.2 (85.41–96.99)	91.4 (85.67–97.13)	61 (51.03–70.97)	98.6 (96.20–100)
≥ 3.53	85.3 (78.03–92.54)	100	100	97.9 (94.97–100)
≥ 3.76	70.59 (61.28–79.90)	100	100	95.8 (91.70–99.90)
IQCODE-SBr (15 items)				
≥ 3.2	97 (93.51–100)	74 (65.04–82.96)	35.7 (25.91–45.49)	99.4 (97.82–100)
≥ 3.6	91.2 (85.41–96.99)	94.8 (90.26–99.34)	72.3 (63.16–81.44)	98.6 (96.29–100)
≥ 3.93	76.5 (67.84–85.16)	100	100	96.6 (92.90–100)

(a) 95% confidence interval.

(b) PPV and NPV corrected for a community dementia prevalence of 12.9%.

Table 5. Review of papers with short versions of the IQCODE

AUTHORS AND YEAR OF PUBLICATION	CUTOFF POINTS	SENSITIVITY %	SPECIFICITY %	ROC CURVES AREAS
Jorm (1994)	≥ 3.38	79	82	0.85
Jorm <i>et al.</i> (1996)	≥ 3.38	75	68	0.77
Del-Ser <i>et al.</i> (1997)	≥ 3.88	79	73	0.77
Harwood <i>et al.</i> (1997)	≥ 3.44	100	86	na
IQCODE-S	≥ 3.53	85.3	100	0.96
IQCODE-SBr	≥ 3.60	91.2	94.8	0.96

na = not available.

IQCODE-S = 0.975, IQCODE-SBr = 0.977). Table 3 shows that the items with poorer performance, according to the ROC curves, were items 15 (area = 0.46) and 16 (area = 0.58) of the IQCODE. Item 15 is "Remembering things that happened to him/her when he/she was young"; and item 16 is "Remembering things he/she learned when he/she was young". On the other hand, the three items with the largest area under the curve were 14, 10 and 5, which deal respectively with learning new things in general, remembering where to find things, and recalling conversations a few days later. In the current sample, item 20 (composing a letter to friends or for business purposes) of the IQCODE-L had the lowest response frequency ($n = 74$ responses) (Table 3), whereas the other items were responded to by 86–92 carers. Based on the analysis of areas under the ROC curves (Table 3)

of individual items, new versions in Portuguese were tested, obtaining a 15-item version (IQCODE-SBr) with area under the curve equal to the original 16-item IQCODE-S (0.96). There were no more than five missing values for IQCODE-L and no more than two missing values for IQCODE S and SBr for each subject. For the IQCODE-L, 66.3% of the sample answered all the questions, 31.5% had fewer than four missing responses and 2.2% had four or five missing values. For the IQCODE-S, 88% of the sample answered all the questions, 8.7% had one missing value and 3.3% had two missing values. For the IQCODE-SBr, 90.2% of the sample answered all the questions, 6.5% had one missing value and 3.3% had two missing values.

Table 4 uses the ROC curve to present sensitivity, specificity and positive and negative predictive values corrected by the prevalence of dementia

in the community for a few cut-off points. The dementia prevalence estimated in the study published by Bottino *et al.* (2008), conducted in the same city as the present study, was used as a reference (12.9%), despite being higher than previously published results on dementia prevalence. The cut-off point that showed the best balance between sensitivity and specificity for the MMSE was ≤ 26 (sensitivity = 94.12% and specificity = 77.97%). The cut-off points obtained for the three versions of the IQCODE that had the best balance between sensitivity and specificity were IQCODE-L 3.38 (sensitivity = 88.2%; specificity = 93.1%); IQCODE-S 3.53 (sensitivity = 85.3%, specificity = 100%); IQCODE-SBr 3.6 (sensitivity = 91.2%; specificity = 94.8%).

Using logistic regression, including age and gender, the MMSE correctly classified 87% of the individuals (sensitivity = 76.5%, specificity = 93.1%). On the other hand, the IQCODE-L version correctly classified 98.3% of the individuals (sensitivity = 82.4%, specificity = 98.3%), the IQCODE-S version 95.7% (sensitivity = 91.2%, specificity = 98.3%) and the IQCODE-SBr version 94.6% (sensitivity = 91.2%, specificity = 96.6%).

Discussion

In this study the comparison between IQCODE-L, IQCODE-S, IQCODE-SBr and MMSE in elderly people with low levels of education showed the superiority of IQCODE versions over the MMSE in terms of sensitivity and accuracy. It was observed that educational level had an influence on the MMSE results (as expected), but there was no significant correlation between educational level and the IQCODE, both in the long and short versions in Portuguese. Evaluation of each item alone showed that the items excluded from the long version did not compromise the instrument's performance. The data suggest that items 15 and 16, because they dealt with the past, may have compromised the IQCODE-L efficacy, with a little smaller area under the curve than the S and SBr versions, which did not include these items. This sample had a lower response frequency in item 20, probably because it evaluates a task that is much influenced by low educational level. This same item was found to have a 97% non-response rate by Tang *et al.* (2003). This finding could also explain why the 15-item version had a similar performance to longer versions that maintained item 20 (see Table 3). Thus, the 15-item version (IQCODE-SBr), which had a similar performance and shorter application time than the other IQCODE versions tested, can

be considered the most appropriate for application in a population such as that assessed in the present study.

Educational level in the sample was homogeneously low, with means of 5.44 years of schooling for the patients, and 4.78 years for the controls. Therefore, it differs from studies such as those conducted in Italy (Isella *et al.*, 2002), in a sample that had a higher level of education (7 years), and in China (Fuh *et al.*, 1995), in which mean educational level was low (controls = 1.6 years, patients = 6.6 years). However, in the study performed in China (Fuh *et al.*, 1995), there was a large variation between minimum and maximum educational level, especially in cases (controls = 0–15 years; cases = 0–19 years), and 63% of the sample comprised illiterate individuals. In the study by Fuh *et al.* (1995) on the 26-item version of the IQCODE, only nine items could be excluded with no significant impact on sensitivity and specificity, and both the long (26 items) and short (17 items) versions had quite similar diagnostic accuracies. The authors proposed that, in population samples with a low level of education, items assessing writing and reading skills could be excluded without impairment to test performance. Two items alone had excellent accuracy as a screening test, namely, recalling a conversation a few days later, and handling financial matters, e.g. one's pension, dealing with the bank. The Chinese IQCODE did not show any association with educational level or gender and had a weak association with age; therefore, it can be useful in populations with large variations of educational level (Fuh *et al.*, 1995). The sample assessed by Senanarong *et al.* (2001) had a mean educational level of 4 years, very similar to the sample used in this study, and the diagnosis was performed independently according to DSM-IV criteria. Logistic regression showed that only three items contributed significantly to the diagnosis: remembering what day and month it was; learning to use a new gadget; and handling everyday arithmetic problems. The IQCODE showed an area under the ROC curve of 0.928 vs. 0.814 for the MMSE, similar to the results obtained in this study.

Using the short IQCODE in its Spanish version, Morales *et al.* (1997) compared the instrument in two different samples, one urban and the other rural. The authors did not report educational level for the rural sample, but 78.2% of the individuals were illiterate. Mean educational level was 4.9 years for the urban sample. The IQCODE was better than the MMSE in both samples and there was no influence of age, educational or cultural level, in contrast to what occurred in the MMSE.

The cut-off points for this study were IQCODE-L = 3.38, IQCODE-S = 3.53, and

IQCODE-SBr = 3.6, which are very similar to those suggested in the literature (Jorm, 1994; Jorm *et al.*, 1996; Del-Ser *et al.*, 1997; Harwood *et al.*, 1997), as can be seen in Table 5.

Limitations of the study include the relatively small sample with low mean educational level, but with few illiterate elderly individuals. Data about the educational level of informants were not collected, and this should be addressed in further studies since it may influence the IQCODE results. The control group taken from the Geriatrics Clinic of HCFMUSP did not come from a community-based sample, but they represent the elderly subjects attending our hospital. This sample may comprise informants who are more aware of health changes and who may put too much emphasis on small changes in the elderly, inflating the result of the IQCODE versions used in this study.

In summary, the results suggest that the long and short Brazilian versions of the IQCODE can be used for the screening of mild to moderate cases of dementia. The IQCODE is not influenced by educational level, which makes it an adequate instrument for use in Brazil, a country that has a sizeable proportion of elderly subjects with low educational attainment, and useful for other samples with a similar educational profile. New studies should be conducted to confirm the findings obtained with the new short Brazilian version (IQCODE-SBr) of only 15 items but with a similar performance to that of the longer versions.

Conflict of interest

None.

Description of authors' roles

Dr. Perroco participated in data analysis, and wrote the paper. Dr. Zevallos Bustamante participated in data collection, data analysis and assisted with writing. Ms. Moreno and Drs. Hototian, Lopes and Azevedo participated in data collection. Professor Litvoc participated in data analysis and assisted with writing. Professor Jacob Filho supervised patient recruitment and assisted with writing. Professor Bottino designed the study, obtained funding, supervised the data collection, participated in data analysis and assisted with writing.

Acknowledgements

The authors thank FAPESP (Grant Nr. 01/05959-7) for financial support and Eduardo Yoshio Nakano for statistical assistance.

References

- American Psychiatric Association** (1987). *Manual de diagnóstico e estatística de distúrbios mentais* (3^o ed. revista) (DSM-III-R). São Paulo: Manole, 112–117.
- Associação Brasileira de Anunciantes** (1989). *XXXI Estudos Marplan*. São Paulo: Marplan Brasil Representações e Pesquisas Ltda.
- Bottino, C. M. et al.** (2008). Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26, 291–299.
- Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. and Okamoto, I. H.** (2003). Suggestions for utilization of the Mini-mental State Examination in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61, 777–781.
- Bustamante, S. E. Z. et al.** (2003). Combined instruments on the evaluation of dementia in the elderly: preliminary results. *Arquivos Neuro-Psiquiatria*, 61, 601–606.
- de Jonghe, J. F. et al.** (1997). Differentiating between demented and psychiatric patients with the Dutch version of the IQCODE. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 462–465.
- Del-Ser, T., Morales, J. M., Barquero, M. S., Canton, R. and Bermejo, F.** (1997). Application of a spanish version of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly in the clinical assessment of dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 11, 3–8.
- Fuh, J. L. et al.** (1995). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening tool for dementia for a predominantly illiterate Chinese population. *Neurology*, 45, 92–96.
- Galvin, J. E., Roe, C. M., Xiong, C., Morris, J. C.** (2006). Validity and reliability of the AD8 informant interview in dementia. *Neurology*, 67, 1942–1948.
- Harwood, D. M., Hope, T. and Jacoby, R.** (1997). Cognitive impairment in medical inpatients: I. Screening for dementia – is history better than mental state? *Age and Ageing*, 26, 31–35.
- Isella, V., Villa, M. L., Frattola, L. and Appollonio, I.** (2002). Screening cognitive decline in dementia: preliminary data on Italian version of the IQCODE. *Neurological Sciences*, 23, S79–S80.
- Jorm, A. F.** (1994). A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychological Medicine*, 24, 145–153.
- Jorm, A. F.** (2004). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): a review. *International Psychogeriatrics*, 16, 3, 275–293.
- Jorm, A. F. and Jacomb, P. A.** (1989). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Medicine*, 19, 1015–1022.
- Jorm, A. F. and Korten, A. E.** (1988). Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *British Journal of Psychiatry*, 152, 209–213.
- Jorm, A. F. et al.** (1996). Further data on the validity of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 131–139.

- Lim, H. J., Lim, J. P., Anthony, P., Yeo, D. H. and Sahadevan, S.** (2003). Prevalence of cognitive impairment amongst Singapore's elderly Chinese: a community-based study using the ECAQ and the IQCODE. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 142–148.
- Mackinnon, A. and Mulligan, R.** (1998) Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1529–1535.
- Mari, J. J. and Williams, P.** (1986) A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *British Journal of Psychiatry*, 148, 23–26.
- Morales, J. M., Gonzalez-Montalvo, J. L., Bermejo, F. and Del-Ser, T.** (1997). Screening of dementia in community-dwelling elderly through informant report. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 808–816.
- Morales, J. M., Gonzalez-Montalvo, J. L., Bermejo, F. and Del-Ser, T.** (1995). The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9, 105–111.
- Qureshi, K. N. and Hodkinson, H. M.** (1974). Evaluation of a ten-question mental test in the institutionalized elderly. *Age and Ageing*, 3, 152–157.
- Senanarong, V. et al.** (2001). The IQCODE: an alternative screening test for dementia for low educated Thai. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 84, 648–655.
- Tang, W. K. et al.** (2003) Can IQCODE detect poststroke dementia? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 706–710.
- World Health Organization** (1993). *Classificação de transtornos mentais de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas, 42–68.